

**APPLIKATION BESCHICHTETER KOLLAGENER
HÄMOSTYPTIKA BEI EXPERIMENTELLEN GEFÄß,
LEBER UND MILZTRAUMEN DES HUNDES**

GUSTAV SCHELLING

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547927_0082

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung der Universität München

Vorstand: Professor Dr. Dr. h. c. W. Brendel

APPLIKATION BESCHICHTETER KOLLAGENER HÄMOSTYPTIKA BEI
EXPERIMENTELLEN GEFÄß, LEBER UND MILZTRAUMEN DES HUNDES

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

GUSTAV SCHELLING

MÜNCHEN

1986

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. C. Hammer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Brendel
Prof. Dr. P. Krueger

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:** Dr. T. Block

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.10.1986

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS:

	Seite
1. <u>EINLEITUNG</u>	1
2. <u>ZIELE DER UNTERSUCHUNGEN</u>	8
3. <u>MATERIAL UND METHODEN</u>	9
3.1 Zusammensetzung und Eigenschaften des Häm- stypvikums	9
3.2 Verwendete Tiere und Versuchsgruppen	12
3.3 Operativer Eingriff	13
3.3.1 Vorbereitung der Tiere	13
3.3.2 Anästhesie	13
3.3.3 Chirurgisches Vorgehen	14
a) Experimentelles Gefäßtrauma mit Überprüfung der Druckstabilität der Deckung.	14
b) Versorgung eines experimentellen Leber-bzw. Milztraumas.	15
c) Deckung eines experimentellen Milz- traumas mit einem Hämotypvikum modi- fizierten Beschichtung und Prüfung der Druckstabilität der Deckung.	15

	Seite
3.4 Postoperative Therapie und Überwachung	17
3.4.1 Infusionen und Medikamente	17
3.4.2 Klinische und mikrobiologische Untersuchungen.	18
3.4.3 Blutuntersuchungen	18
3.5 Beobachtungszeiten und Sektion	19
3.6 Statistik	19
4. <u>ERGEBNISSE</u>	20
4.1 Applikation unbeschichteter und 2-Komponenten beschichteter kollagener Hämostyptika bei experimentellen Gefäßverletzungen (Versuchsgruppe I).	20
4.1.1 Versorgung des Gefäßtraumas	20
4.1.2 Druckstabilität	21
4.1.3 Postoperative Überwachung	23
a) Klinische Untersuchung der Versuchstiere	
b) Blutuntersuchungen	
4.1.4 Sektion	24
4.1.5 Histologie und Mikrobiologie	26
4.2 Blutstillung an experimentellen Lebertraumen durch ein 2-Komponenten beschichtetes Hämostyptikum (Versuchsgruppe II).	28
4.2.1 Deckung des Parenchymtraumas	28
4.2.2 Postoperative Überwachung	29

	Seite
a) Klinische Untersuchung der Versuchstiere	
b) Blutuntersuchungen	
4.2.3 Sektion	31
4.2.4 Histologie und Mikrobiologie	32
4.3 Versorgung experimenteller Milztraumen mit	33
einem kollagenen Hämostyptikum variabler	
Beschichtung(Versuchsgruppen III und IV)	
und Überprüfung der Druckfestigkeit der	
Deckung(Versuchsgruppe IV).	
4.3.1 Versorgung des Milztraumas	33
4.3.2 Druckstabilität der Deckung	36
(Versuchsgruppe IV)	
4.3.3 Postoperative Überwachung	38
a) Klinische Untersuchung der Versuchs-	
tiere	
b) Blutuntersuchungen	
4.3.4 Sektion	43
4.3.5 Histologie und Mikrobiologie	44
5. <u>DISKUSSION</u>	47
5.1 Allgemeines	47
5.1.1 Verwendetes Tiermodell	47
5.1.2 Verträglichkeit und Nebenwirkungen	47
des Hämostyptikums	
a) Immunologische Sicherheit	
b) Infektionsrisiko	

	Seite
c) Adhäsionen	
5.2 Hämostyptische Wirkung	53
5.2.1 Mechanismen	53
5.2.2 Einfluß von Beschichtung und Applikationstechnik	56
5.3 Zuverlässigkeit	61
5.3.1 Gefäß	61
5.3.2 Parenchym	62
5.4 Belastbarkeit	64
5.4.1 Reißfestigkeit	64
5.4.2 Haftfestigkeit	64
5.4.3 Druckstabilität	65
5.5 Resorptionsverhalten und Histologie	67
5.6 Indikationen	70
7. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	74
8. <u>LITERATURNACHWEIS</u>	77
9. <u>ANHANG</u>	110

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

A.	Arteria
h	Stunde
Hkt	Hämatokrit
i.m.	intramuskulär
I.U.	Internationale Einheiten
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
l	Liter
mg	Milligramm
min	Minute
V.	Vena
n. gem.	nicht gemessen
p. op.	postoperativ
RBC	Erythrozyten
rpm	Umdrehungen pro Minute
Tg	Tage
VG	Versuchsgruppe
WBC	Leukozyten

1. EINLEITUNG:

Das Ziel der Blutstillung in der Chirurgie ist es, durch Verschluß der blutenden Gefäße den Blutgerinnungsprozeß unmittelbar einzuleiten. Dies kann proximal der blutenden Stelle durch Unterbindung der zuführenden Gefäße geschehen - oder, weit effektiver durch die primäre Naht, die Ligatur oder Umstechung blutender Gefäße direkt im Wundbereich. Die sofortige Gewebe- und Wundrandvereinigung durch eine primäre chirurgische Naht gilt seit jeher als das beste Hämostyptikum. Ausgefeilte Nahttechniken und hochentwickelte Nahtmaterialien konnten jedoch Komplikationen bei dieser Art von Behandlung nicht verhindern. Fadenfisteln und -granulome, Wunddehiszenzen, Wundrandnekrosen und Gewebsanämisierung durch zu eng gesetzte Nähte sind auch heute noch jedem Chirurgen ein leider nur allzu bekanntes Phänomen. Als besonders problematisch erweist sich die Blutstillung durch primäre Naht bei profusen Blutungen der Leber, der Niere und der Milz.

Das morphologische Charakteristikum dieser Organe ist eine Ansammlung von Parenchym- bzw. Lymphzellen in einem bindegewebigen Gerüst. Das Parenchym dieser Organe ist aber nicht nähbar. Erst die Organkapsel sowie das bindegewebige Gerüst verleihen ihm Form und eine gewisse Festigkeit. Diese aber reicht zu einer normalen Wundnaht nicht aus. Vielmehr ermöglicht das zarte Bindegewebe hier lediglich eine

vorsichtige Adaption der Wundfläche. Ist die Nahtspannung zu hoch, schnürt der Faden durch, zerstört das Parenchym und zerreißt die Organkapsel (102).

Eine größere Nahtspannung ist jedoch zur Überwindung der Eigenelastizität der Organkapsel erforderlich. Im Falle der Leber erzeugt die Eigensekretion des Organs einen Flüssigkeitsdruck, dem die Naht widerstehen muß. Eine Nahtinsuffizienz kann hier eine gallige Peritonitis zur Folge haben.

Als nahezu unmöglich gilt die Naht einer gesunden weichen Milz. Meistens wird beim Nahtversuch der Pulpariß vergrößert und der Blutaustritt nimmt zu. Stehen geeignete Hämostyptika nicht zur Verfügung, bleibt als einzig wirkungsvolle Maßnahme nur die Extirpation des gesamten Organs.

Wegen des erhöhten Risikos der Entstehung einer "overwhelming postsplenectomy sepsis" als Ausdruck einer reduzierten Immunantwort nach Splenektomie sowie einer erhöhten Morbidität und Mortalität an ischämischen kardiovaskulären Erkrankungen wird ein derartiges Vorgehen in zunehmendem Maße abgelehnt (10,55,83,85).

Trotz weitgehend perfektionierter chirurgischer Nahttechniken und Materialien haben lokale Hämostyptika somit auch heute noch ihre Indikationsbereiche.

Die Geschichte der blutstillenden Mittel ist so alt wie die der Chirurgie. Hippokrates erwähnt einige styptische

Mittel wie Allaun, Myrrhe und Galläpfel. Insbesondere schätzte er die blutstillende Wirkung der Kälte und der Kompression. Celsus benutzte außerdem schon physikalische Verfahren wie das Glüheisen und die Ligatur. Die ersten wirklich brauchbaren Vorschriften für die Blutstillung gab Galen (170 n. Chr.). Er kannte die Kompression des blutenden Gefäßes mit den Fingern, die Unterbindung, die Drehung, das Durchschneiden, die Kälte, die Elevation, den Druckverband sowie manche chemische Hämostyptika. Während des Mittelalters waren das Glüheisen, verschiedene Hämostyptika und die Kompression die bevorzugten Blutstillungsmittel. Wesentlich gefördert wurden die Kenntnisse von den Vorgängen bei der Blutstillung in den folgenden Jahrzehnten durch die Untersuchungen von Petit (1710) und Jones (1805). Hodgson (1831) unterteilt die Hämostyptika erstmals in solche nach physikalischem Wirkungsprinzip wie Glühhitze und Kälte und solche, bei denen chemische Vorgänge dominieren, wie die zu dieser Zeit sehr gebräuchlichen Substanzen Gelatine, Kollophonium und verschiedene Ätzmittel (19,40). Bereits Oldenburg (1905) wies sehr prägnant auf die Nachteile und Gefahren hin, die aus einer kritiklosen Anwendung von Hämostyptika resultieren: "Die ganze Schar der Hämostyptika überblickend, muß man bekennen, daß sie samt und sonders am besten gemieden werden. Das was sie tun sollen, tun sie sehr mangelhaft und zudem verschmieren sie die Wunde und stören deren Heilung" (40).

Mit den Substanzen Clauden-Puder (ein aus tierischem Organ-

gewebe hergestelltes Präparat) und Tabotamp-Gaze (bestehend aus oxydierter und regenerierter Zellulose) standen um 1960 erstmals praktisch nebenwirkungsfreie Hämostyptika zur Verfügung. Sie griffen nicht direkt in den physiologischen Ablauf der Blutgerinnung ein und hatten trotz guter Verträglichkeit nur eine unzureichende hämostyptische Wirkung (57,80).

Demgegenüber zeigten synthetische Gewebekleber auf Acrylat oder Gelatine-Resorcin-Formaldehyd-Basis durch Versiegelung der Wundflächen und Vereinigung der Wundränder gute hämostyptische Eigenschaften. Sie störten jedoch aufgrund ihrer ausgeprägten Histiotoxizität die Wundheilung und wurden daher nur kurze Zeit angewendet (70,74,157).

Mit Topostatin, das als Wirkprinzip aus Rinderplasma gewonnenes Thrombin enthielt, stand Anfang der sechziger Jahre erstmals ein Gerinnungsferment als Hämostyptikum zur Verfügung. Trotz optimaler Gewebeverträglichkeit und direktem Eingriff in den physiologischen Ablauf der Blutgerinnung durch Umwandlung des im Plasma gelösten Fibrinogen in Fibrin erwies sich die hämostyptische Wirkung des Topostatin bereits im Tierversuch als nicht ausreichend (80).

Der Gedanke, Blutgerinnungssubstanzen zur Stillung schwer beherrschbarer Blutungen heranzuziehen war auch zum damaligen Zeitpunkt nicht neu. Erste Versuche dieser Art wurden in der Zeit der beiden Weltkriege gemacht, einer Zeit, in der das Problem der Blutstillung dringlich im Vordergrund

stand. Grey stellte bereits 1915 steriles Fibrin aus Schafblut her und verwendete es in Form von Fibrintampons und -blättchen zur Blutstillung parenchymatöser Organe (50).

Weitere wichtige Beiträge zur Gewebevereinigung und Blutstillung durch Fibrinogen leisteten

1940 Young und Medawar (181) durch:

Hühnerplasma mit 10-facher Fibrinanreicherung als Hämostyptikum und zur Klebung des Nervus ischiadicus im Tierexperiment.

1943 Tarlov et al. (161) durch:

Nervenklebung am Hund unter Verwendung von lyophilisiertem autologen Plasma.

1944 Cronkite et al. (25) durch:

Verwendung eines durch Fraktionierung nach Crohn isolierten Fibrinogens bei Hauttransplantationen.

1944 Young and Favata (182) durch:

Verwendung von Plasma und Thrombin zur Blutstillung und zum Wundverschluß.

Daß die Methode in der Folgezeit wieder in Vergessenheit geriet, lag vor allem an Schwierigkeiten im biochemisch-technischen Bereich. Es gelang nicht, ausreichend konzentrierte Fibrinogenlösungen herzustellen. Erst als durch die Industrie Fibrinogenkryopräzipitate mit hohem Anreicherungsgrad zur Verfügung gestellt wurden, konnte 1972 von Matras

et al. (93) die eigentliche Fibrinklebung durchgeführt und beschrieben werden.

Wichtige klinische Ergebnisse mit der Fibrinklebung erreichten in den folgenden Jahren:

1975 Spängler et al. (127)

Erste klinische Erfahrungen über die lokale Blutstillung mittels hochkonzentriertem Fibrinogen.

1981 Scheele (136)

Erste Resultate der klinischen Anwendung von Fibrinogen zur Blutstillung bei Milzverletzungen.

1984 Scheele (131)

100 Fälle erfolgreicher Blutstillung durch Fibrinkleber bei intraoperativen und traumatischen Milzverletzungen.

In der Folgezeit wurde die Fibrinklebung zu einem an zahlreichen Zentren angewendeten Routineverfahren zur Stillung schwer beherrschbarer Blutungen in Traumatologie und Gefäßchirurgie.

Im Jahre 1969 berichteten Haid, Battista und Stark über ein von ihnen hergestelltes mikrokristallines Kollagen, das sie in Pulverform als Hämostyptikum im Tierversuch erprobt hatten. Sie fanden dabei ausgeprägte hämostyptische Eigenschaften

des Kollagens und eine große Haftfähigkeit an blutenden, nässenden Wundflächen (53). Auch der Einsatz des Kollagens als blutstillendes Mittel ist vom biochemisch-technischen Fortschritt geprägt. Ausgedehnte Experimente mit dieser Substanz wurden bereits in den vierziger Jahren von Battista (4) und Feriz (42) unternommen.

Schwändt (1953) beschrieb die Herstellung von Kollagentampons durch Auskochen von Pferdesehnen und deren Verwendung als Hämostyptikum bei Parenchym- und Gefäßverletzungen (144). Der Durchbruch und die breite Anwendung von Kollagen als Hämostyptikum gelang jedoch erst als dessen großtechnische Darstellung in Form nativer Kollagenfibrillen möglich wurde. Biochemische Manipulation verbunden mit Faser-Kompressions-Techniken, die aus der Textilindustrie übernommen wurden, machten die Verarbeitung von mikrokristallinem Kollagen zu einem leicht verformbaren Vlies hoher hämostyptischer Potenz möglich (124).

Es wird seit ca. 15 Jahren in großem Stil als wirksames und sehr verträgliches Hämostyptikum eingesetzt (41, 70, 80, 98, 123, 124).

Die Verwendung eines Kollagenvlieses als Träger für die Komponenten der Fibrinklebung bietet sich daher an (70, 131). Stemberger (1981) beschrieb die Möglichkeit, Fibrinogen fest in eine kollagene Wundauflage einzuarbeiten (153). Ein mit allen Komponenten der Fibrinklebung, Fibrinogen, Thrombin und einem Fibrinolyseinhibitor fix beschichtetes Kollagenvlies erscheint als überlegenes Hämostyptikum.

2. ZIELE DER UNTERSUCHUNGEN

Diese Arbeit zielte auf:

- (1) Die Untersuchung der blutstillenden Wirkung beschichteter kollagener Hämostyptika bei experimentellen Gefäß-, Leber- und Milztraumen.
- (2) Die Beurteilung der Zuverlässigkeit der erzielten Hämostase.
- (3) Die Überprüfung der Belastbarkeit der erzielten Hämostase.
- (4) Die Erfassung der morphologischen und histologischen Veränderungen, die
 - a) durch die Hämostyptika an Blutgefäßen, Leber und Milz hervorgerufen werden
 - b) die Substanzen selbst in einem definierten Beobachtungszeitraum erfahren.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1. Zusammensetzung und Eigenschaften des Hämostyptikums

Das Vlies und seine Eigenschaften:

Das sowohl im unbeschichteten Zustand wie auch als Träger für Gerinnungsfaktoren verwendete Kollagenvlies¹⁾ ist ein getrockneter steriler Schaum aus Kollagenfibrillen equinen Ursprungs. Die 0,1 - 0,5 um dicken Fibrillen unbestimmter Länge sind aus kollagenen Faserbündeln tierischer Sehnen isoliert. Die Anwendung erfolgte in Form 9,5 x 5 x 1,2 cm großer Scheiben, was bei einem Gewicht von 2,5 mg/cm³ 110 - 140 mg reinem nativen Kollagen entspricht (65).

Von diesem Kollagenvlies stand eine mit 2,7 - 5,4 mg/cm² Humanfibrinogen-Lyophilisat (mit 0,6 - 1,2 mg/cm² mit Thrombin fällbarem Protein²⁾ und 1,2 - 2,4 Aktivitätseinheiten/cm² Thrombin³⁾ vom Rind (entspricht ca. 0,5 - 1 NIH-Einheiten/cm²) beschichtete Variante⁴⁾ zur Verfügung (64).

Die während der laufenden Studie gewonnenen Erkenntnisse führten zur Modifikation dieser Beschichtung. Die Humanfibrinogenkomponente wurde auf 2,5 - 3,5 mg/cm² mit Thrombin fällbarem Protein erhöht und zusätzlich als Fibrinolyseinhibitor 1,6 ug/cm² Aprotinin⁵⁾ (entspricht

1) Tachotop^R, Hormonchemie, München

2) Human-Fibrinogen der Behring-Werke Best.Nr. OBKR 22

3) Thrombin vom Rind der Behring-Werke Best.Nr. OBXT 02

4) Tachocomp^R, Hormonchemie, München

5) Aprotinin, Sigma-Chemie, München

0,25 Trypsin Inhibitoreinheiten) aufgebracht.

Kollagen und seine Eigenschaften:

Die ausgezeichnete hämostyptische Wirkung von Kollagen ist durch zahlreiche Studien belegt (23,42,57,80,123,124) und wird auf die Induktion der Releasereaktion der Thrombozyten sowie die Kontaktivierung der Gerinnungsfaktoren XII und XI durch Kollagenfibrillen zurückgeführt (Abb.1). Während Kollagen in die Initialphase der physiologischen Blutgerinnung eingreift, imitiert die Fibrinklebung deren Endstrecke in hochkonzentrierter Form (93,127).

Das dabei zur Anwendung kommende Fibrinogen wird entweder als Lyophilisat oder Cryopräzipitat gewonnen und durch die Gerinnungsinduktoren Thrombin, Calcium und Faktor XIII, die als getrennte zweite Komponente appliziert werden, zur Gerinnung gebracht (151,153). Thrombin spaltet dabei die Fibrinpeptide A und B vom Fibrinogenmolekül ab und wandelt es dadurch in monomeres Fibrin um, das spontan unter Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen polymerisiert (142). Unter Einfluß von Faktor XIIIa kommt es zur Ausbildung zusätzlicher Peptidbrücken und zur Entstehung eines zäh-elastischen Gerinnsels (88,142, Abb.1). Da die Klebersysteme in der Regel genügend Plasminogen enthalten, um das Gerinnsel bei Kontakt mit Gewebs- oder Blut-Urokinase wieder aufzulösen, wird die lokale Applikation von Fibrinolyseinhibitoren wie Aprotinin empfohlen.

Dies soll eine rasche Fibrinolyse mit Dehiszenz der Wundränder verhüten und das Gerinnsel bis zur bindegewebigen Organisation stabilisieren (148,151).

Da die Affinität des Fibrins zu Kollagen außerordentlich hoch ist (154), bietet sich eine fixe Beschichtung von Kollagenschaum mit Fibrinogen und Thrombin an, wobei an der Oberfläche des Schaums Fibrinogen und Thrombinpartikel nebeneinander haften und die Fibrinbildung unmittelbar bei der Anwendung erfolgt (64,153).

3.2. Verwendete Tiere und Versuchsgruppen

Als Versuchstiere dienten 24 Bastardhunde beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von $14,2 \pm 1,8$ kg.

Die Tiere wurden in Einzelboxen gehalten und hatten einmal täglich für mehrere Stunden Auslauf. Als Ernährung erhielten sie Hundefertigfutter¹⁾, teilweise mit Nudeln gemischt. Wasser wurde ad libidum geboten.

Randomisiert wurden die Tiere in vier Versuchsgruppen à 6 Hunde eingeteilt.

1) Pal^R-Hundefutter, Effem GmbH, Verden, Deutschland.

3.3. Operativer Eingriff

3.3.1 Vorbereitung der Tiere

Zwei Wochen vor Versuchsbeginn wurden die Tiere aktiv gegen Staupe¹⁾ immunisiert und anthelmintisch²⁾ behandelt.

3.3.2 Anästhesie

Zur Prämedikation erhielten die Tiere Atropin³⁾ (0,5 mg i.m.). Die Narkoseeinleitung erfolgte durch das Neuroleptikum N-(3'-dimethyl-amino-phenyl)-3-propionyl-phenothiazinphosphat⁴⁾ (4,3 mg/kg KG) und das Morphinderivat Levomethadonhydrochlorid⁵⁾ (1 mg/kg KG).

Nach endotrachealer Intubation wurde die Narkose mit 3 Vol% Halothan⁶⁾, 50% Stickoxydul und 50% Sauerstoff bei einem Atemminutenvolumen von etwa 5 l/min und einer Atemfrequenz von 14/min fortgeführt; das genaue Atemminutenvolumen der Tiere wurde nach dem jeweiligen Körpergewicht ermittelt. Zur Aufrechterhaltung der Narkose genügten gewöhnlich 0,6 - 0,8 Vol% Halothan.

1) Candur^R SHL, Behring-Werke AG, Marburg

2) Telmin^R, Jansen-Pharmazeutika, Bad Homburg

3) Atropinsulfat^R, Drobeta GmbH, Berlin

4) Combelen^R, Bayer, Leverkusen

5) Polamivet^R, Hoechst AG, Frankfurt/M

6) Halothan^R, Hoechst AG, Frankfurt/M

3.3.3 Chirurgisches Vorgehen

Die Eröffnung des Abdomens erfolgte über einen Median-schnitt entlang der Linea alba m. recti.

a) Experimentelles Gefäßtrauma mit Überprüfung der Druckstabilität der Deckung: Bei Tieren der Versuchsgruppen I (n = 6) und II (n = 3) erfolgte nach Darstellung bei-der Aa. iliacae ext. sowie distaler und proximaler Abklemmung eine 1 cm Längsarteriotomie. Randomisiert wurde der linke oder rechte Schnitt mit dem fibrinogen- und thrombin-beschichteten Kollagenvlies 0,5 cm bilateral überlappend 3fach umwickelt. Als Kontrolle diente die kontralaterale Deckung mit dem unbeschichteten Kollagenvlies in gleicher Weise.

Nach genau 5 Minuten wurde zuerst die distale und dann die proximale Klemme entfernt.

Geprüft wurde die Stabilität der Deckung durch eine medika-mentös induzierte Hypertension mit Adrenalin¹⁾ 0,36 mg/min i.v. über ein Perfusorsystem und Atropin²⁾ 0,2 mg/kg KG zur Unterdrückung von Gegenregulationen (45). Der arterielle systolische Ausgangsdruck sowie die medikamen-tös induzierten Veränderungen des Blutdrucks wurden über einen in der A.femoralis gelegenen Katheter³⁾ (äußerer Durchmesser 1,2 mm) und einen Druckaufnehmer⁴⁾ ge-messen sowie über einen Schreiber aufgezeichnet.

1) Suprarenin^R, Hoechst AG, Frankfurt/M

2) Atropinsulfat^R, Drobenä GmbH, Berlin

3) Abbocath, dt. Abbott gmbH, Ingelheim/Rhein

4) Statham, P 23 Gb

Bei Auftreten von Blutungen wurde nach abermaliger proximaler und distaler Abklemmung und Normalisierung des Blutdrucks die Gefäßläsion erneut gedeckt.

b) Versorgung eines experimentellen Leber- bzw. Milztraumas

Nach Eröffnung des Peritoneums und Darstellung der Leber (Versuchsgruppe II, n = 6) bzw. Milz (Versuchsgruppe III, n = 6) wurde durch scharfe Präparation ein 3x3 cm flächiges und 3-5 mm tiefes Parenchymtrauma gesetzt. Zur Deckung wurde zunächst eine Scheibe des einfach beschichteten Kollagenvlieses gleicher Größe aufgebracht. Stellte sich danach keine ausreichende Hämostase ein, wurde diese Deckung mit Scheiben, deren Seitenlängen jeweils um 0,5 cm erhöht wurden, bis zur vollständigen Blutstillung wiederholt. Die Zeit bis zum Eintritt der Hämostase, die gesamte mit dem Hämostyptikum gedeckte Fläche sowie die Anzahl der benötigten Lagen wurden registriert.

c) Deckung eines experimentellen Milztraumas mit einem Hämostyptikum modifizierter Beschichtung und Prüfung der Druckstabilität der Deckung

Als Hämostyptikum wurde bei den Tieren der Versuchsgruppe IV ein Kollagenvlies modifizierter Beschichtung verwendet, das neben einer erhöhten Fibrinogenkonzentration zusätzlich Aprotinin enthielt.

Das experimentelle Vorgehen sowie die Größe des Parenchymtraumas entsprach demjenigen der Gruppe II bzw. III, zusätzlich wurde nach jeder neu aufgetragenen Lage

des Hämostyptikums die Parenchymwunde 5 Minuten digital komprimiert.

Zur Prüfung der Belastbarkeit der erzielten Hämostase wurde nach erfolgter primärer Blutstillung durch hilusnahes Abklemmen aller im venösen Abstromgebiet der Milz erreichbaren Gefäße (101) der Parenchymdruck erhöht. Die sich einstellenden Druckwerte wurden nach einer von SALMAN und GRIFFIN (119) angegebenen Methode gemessen. Eine Spinalnadel für Kinder¹⁾ (äußerer Durchmesser 0,6 mm) wurde so am Kreuzungspunkt der Längs- und Querachse der Milz in das Organ eingeführt, so daß die Nadelspitze in der Organmitte zu liegen kam. Mittels eines Druckwandlers²⁾ wurde über diese Nadel der Parenchymdruck gemessen und über einem Schreiber registriert. Bei Anzeichen einer Blutung wurde die venöse Drainage wieder freigegeben. Auch für diese Blutstillung erfolgte dann erneut eine digitale Kompression der Parenchymwunde.

1) BD Spinal needle 22 G 3 1/2 B-D Luer-Lok, Trademarks of Becton Dickinson und Comp., Rutherford, USA

2) Statham P 23 Gb

Zeigten sich nach primärer Hämostase der Gefäß-, Leber und Milzverletzung über einen Zeitraum von zwei Stunden keine Zeichen einer Blutung, wurde das Abdomen schichtweise mit Vicryl 3-0 Fäden¹⁾ verschlossen. Perioperativ erhielten die Tiere Elektrolytinfusionen²⁾ (150 ml/h).

3.4 Postoperative Therapie und Überwachung

3.4.1 Infusionen und Medikamente

In den ersten zwei postoperativen Tagen erhielten die Tiere je 500 ml Elektrolytlösung²⁾.

Beim Auftreten einer postoperativen Leukozytose wurde Gentamycin³⁾ (40 mg i.m.) und Cefotaxim-Natrium⁴⁾ (2 g i.v.)

1) Ethicon GmbH, Hamburg

2) Tutofusin^R, Pfrimmer + Co., Erlangen

3) Refobacin^R, Firma Merck, Darmstadt

4) Claforan^R, Hoechst AG, Frankfurt/M

verabreicht. Zur Schmerzbekämpfung erhielten die Tiere unmittelbar nach dem Eingriff sowie an den ersten beiden postoperativen Tagen 1000 mg Metamizol-Natrium¹⁾ (1000 mg i.m.)

3.4.2 Klinische und mikrobiologische Untersuchungen

Zum klinischen Ausschluß einer postoperativen Blutung wurden die Abdomen der Tiere täglich auf Resistenzen hin palpiert.

Zur Prüfung der Durchgängigkeit der gedeckten Arterien wurden bei den Tieren mit Gefäßtraumen die Pulse der A. femoralis distal der Läsion täglich getastet. Beim Auftreten klinischer Zeichen einer Infektion der oberen Luftwege erfolgte eine mikrobiologische Abstrichuntersuchung des Nasen- bzw. Rachensekretes.

3.4.3 Blutuntersuchungen

- (a) Erythrozyten, Hämoglobin, Leukozyten: Diese drei Parameter wurden täglich mit dem Hämo-Analyzer²⁾ bestimmt.
- (b) Hämatokrit: Die tägliche Bestimmung des Hämatokrit erfolgte durch blutgefüllte heparinisierte Kapillarröhrchen, die mittels einer Hämatokrit-Zentrifuge³⁾ fünf Minuten bei 5000 rpm zentrifugiert wurden. Zur Ablesung diente eine entsprechende Schablone.

1) Novalgin^R, Hoechst AG, Frankfurt/M

2) Hämo-Analyzer^R, Clay Adams-Laborities, Kanada

3) Hämatokrit-Zentrifuge^R, Hettich GmbH, Tuttlingen

3.5 Beobachtungszeiten und Sektion

Tiere der Versuchsgruppen I und IV wurden 14 Tage beobachtet, die der Gruppen II und III 31 Tage.

Nach dem Einschläfern der Versuchstiere und Relaparotomie erfolgte bei jeweils drei randomisiert ausgewählten Tieren je Gruppe ein mikrobiologischer Abstrich im Bereich der mit dem Hämostyptikum gedeckten Organe unter sterilen Bedingungen. Anschließend wurden die jeweiligen Gewebsanteile entnommen, in 4% Formalin fixiert, in 3-5 µm dicke Scheibchen geschnitten, auf Objektträger aufgezogen und nach Hämalaun bzw. Eisenfärbung pathologisch-histologisch untersucht.

3.6 Statistik

Die Erkenntnisse der Untersuchungen der Versuchsgruppen III und IV wurden mit dem U-Test nach Man-Whitney ausgewertet (149).

4. Ergebnisse

4.1 Applikation unbeschichteter und 2-Komponenten beschichteter kollagener Hämostyptika bei experimentellen Gefäßverletzungen (Versuchsgruppe I)

An der Versuchsgruppe I wurde die hämostyptische Wirkung eines nativen und eines mit Fibrinogen und Thrombin beschichteten Kollagenvlieses bei experimentellen Arteriotomien untersucht. Nach primärer Hämostase wurde die Druckfestigkeit der Deckung durch Erhöhung des systemischen Blutdrucks geprüft. Postoperativ wurden die Tiere 14 Tage lang beobachtet.

4.1.1 Versorgung des Gefäßtraumas

Bereits bei der Applikation durch zirkuläre Umwicklung der Arteriotomie mit beschichtetem Kollagenvlies fiel eine unterschiedliche Haftfähigkeit des Hämostyptikums an der Gefäßadventitia auf. In vier Fällen zeigte es eine hohe Affinität zur Gefäßwand, in zwei Fällen erschien diese deutlich reduziert und die Versorgung des Traumas bereitete Schwierigkeiten, weil sich das Kollagenvlies immer wieder vom Gefäß ablöste. Während es in den vier Fällen, bei denen das Hämostyptikum initial ausreichend an der Gefäßadventitia haftete, nach der Entfernung der Gefäßklemmen zu einer primären und sofortigen Hämostase kam, wurde es in den beiden Fällen

anfänglich reduzierter Haftfähigkeit bereits beim Öffnen der distalen Gefäßklemmen abgeschwemmt, woraus eine starke Blutung resultierte. In beiden Fällen war eine erneute Deckung erfolgreich.

Die Versorgung der Arteriotomie der kontralateralen A. iliaca ext. mit dem unbeschichteten Kollagenvlies war auch bei wiederholten Deckungsversuchen insuffizient. Das Vlies wurde bereits beim Öffnen der distalen Gefäßklemmen abgeschwemmt.

Lediglich bei einem Versuch war die Deckung mit dem unbeschichteten Kollagenvlies ausreichend, sonst war zur Sanierung stets eine Gefäßnaht erforderlich.

Bei erfolgreicher Blutstillung waren proximal und distal der Gefäßläsion Pulse zu tasten. Zeichen einer Stenosierung der Arterien durch das zirkulär aufgebrachte Hämostyptikum waren makroskopisch nicht erkennbar.

4.1.2 Druckstabilität:

Wegen der proximalen und distalen Abklemmung wurde das Gefäßtrauma in Blutleere versorgt.

Durch Entfernung der Gefäßklemmen nach 5 Minuten wurde unter Normaldruck von 100 ± 8 mm Hg die Festigkeit des Vlieses getestet.

Nach primär stabiler Deckung mit dem beschichteten Kollagenvlies wurde eine Blutdruckerhöhung pharmakologisch induziert. Die dabei erreichten systolischen Werte

schwankten zwischen 190 und 280 mm Hg und betrugen durchschnittlich 210 mm Hg $\pm$ 36 mm Hg (s. Tab.1).

Bei diesem Mitteldruck ergaben sich keine Anzeichen für ein Abheben des Hämostyptikums oder eine Blutung; die Gefäßläsion war ausreichend versorgt.

Bei der erzielten Druckspitze von 280 mm Hg (s. Tab.1) wurde bei einem Tier das Hämostyptikum abgehoben. Bereits bei 260 mm Hg kam es zu diffusen Blutungen auf der gesamten Fläche des Kollagenvlieses. Nach Senkung des Blutdrucks wurde dann mit dem beschichteten Kollagenvlies erneut gedeckt und die Stabilität bei einem Blutdruck von 200 mm Hg geprüft. Die so versorgte Gefäßläsion war dann primär dicht.

Versuchsnummer		TC1	TC2	TC3	TC4	TC5	TC6
Maximal erreich- ter Blut- druck (mm Hg)	unbeschich- tetes Kolla- genvlies beschichte- tes Kollagen- vlies	-	-	-	-	-	170 ^x 280 ^x

^x Ablösung des Hämostyptikums und starke Blutung
Tab.1: Erreichte systolische Blutdruckwerte bei der
 Untersuchung der Druckstabilität kollagener
 Hämostyptika an experimentellen Arteriotomien.

Die Überprüfung der Druckfestigkeit der bei einem Ausgangsdruck von 100 mm Hg ausreichenden Deckung mit dem

unbeschichteten Kollagenvlies führte bei 170 mm Hg zu einer starken Blutung mit Abschwemmung des Hämostyptikums (s. Tab.1), so daß auch hier einer primäre Gefäßnaht angelegt werden mußte.

4.1.3 Postoperative Überwachung

a) Klinische Untersuchung der Versuchstiere: Die tägliche Palpation der Abdomen ergab keinen Hinweis auf eine Resistenz oder retroperitoneale Blutung. Der Puls der A. femoralis distal der gedeckten Arteriotomie war stets zu tasten.

b) Blutuntersuchungen: Die Erythrozytenwerte verliefen im gesamten Beobachtungszeitraum nahezu unverändert (Tab.2, Abb.2).

Die Hämatokritwerte fielen am 1. p.op. Tag steil ab. Sie bildeten nach erneutem Anstieg vom 3. - 10. Tag ein Plateau und glichen sich gegen Versuchsende den präoperativen Werten an (Tab.2, Abb.2). Die Hämoglobinkonzentration steigt im gesamten Versuchszeitraum mit Ausnahme des 10. p.op. Tages an und liegt am 12. Tag mit 17,2 g/100 ml um 12% über dem Ausgangswert (Tab.2, Abb.2).

Das Hb_E als Maß für den Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten steigt im gesamten Versuchszeitraum von 27,8 pg auf 35,4 pg (Tab.2, Abb.3).

Die Resultate dieser Bestimmungen ergaben somit keine Hinweise auf eine Blutung im Beobachtungszeitraum.

Die Leukozyten stiegen von $11,6 \times 10^3/\text{mm}^3$ am Operationstag auf $22 \times 10^3/\text{mm}^3$ am 2. p.op. Tag an. Bis zum 5. Tag fiel dieser Wert auf $16,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ab. Von da ab schwankten die Leukozytenzahlen nicht mehr (Tab.2, Abb.2).

Die Blutparameter der drei Tiere der Gruppe II koinzidieren weitgehend mit denen der Gruppe I (s. 4.2.2 b ,Tab.4, Abb.3).

4.1.4 Sektion

Bei der Relaparotomie gab es nie Hinweise auf eine alte oder frische p.op. Blutung. Auffällig waren streng im Deckungsbereich des Hämostyptikums lokalisierte, perivaskuläre Verwachsungen. Stellenweise gelang deren Lösung nur durch spitze Präparation. Reste des aufgebrachten Hämostyptikums waren in allen Fällen und in variabler Menge makroskopisch nachweisbar. Die Gefäße waren alle durchgängig, Zeichen für eine Stenosierung oder Thrombosierung waren in keinem Fall zu erkennen. Der durch die Arteriotomie gesetzte Wanddefekt war bei Längseröffnung der Arterien als rinnenförmige Längseinziehung der Intima nachweisbar. Im Beobachtungszeitraum war es weder zu einer sekundären Dehiscenz der Gefäßwunde, noch zu einer Ablösung der Intima oder einer Aneurysmabildung gekommen.

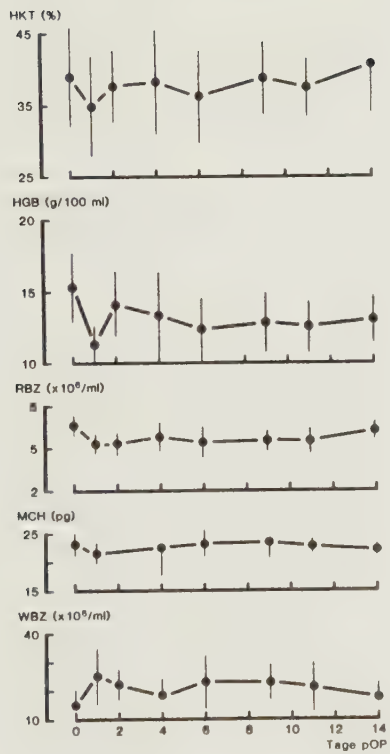


Abb.2: Verlauf der Blutparameter bei Gruppe I

4.1.5 Histologie und Mikrobiologie

Auch histologische Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf eine abgelaufene Blutung, eine Thrombosierung der Gefäßlichtung oder eine Aneurysmabildung. Die Längsarteriotomie war als alle Wandschichten durchsetzender Defekt nachweisbar.

Bei Tieren der Versuchsgruppe I entwickelte sich auf die Gefäßverletzung und das zur Defektdeckung eingebrachte Hämostyptikum eine unspezifische chronisch granulierende und fibrosierende Entzündung. Sie wies teilweise den Charakter eines Granuloms mit Fremdkörperriesenzellen auf. Nach außen zu ging dieses Granulationsgewebe allmählich in ein zellarmes Narbengewebe über. Das applizierte Hämostyptikum war als grobfaseriges, doppelbrechendes Fremdmaterial in variabler Menge nachweisbar.

Die nach 30 Tagen histologisch untersuchten Gefäße der drei Tiere der Versuchsgruppe II hingegen ließen weder Fremdkörperriesenzellen noch entzündliche Infiltrate der Gefäßwand erkennen. Im Bereich der Längsarteriotomie zeigte sich eine breite Narbenplatte, die die Gefäße manschettenförmig umgab. Die Menge an nachweisbarem Kollagen schien gegenüber der bei Versuchsgruppe I nicht wesentlich vermindert.

Die mikrobiologischen Abstriche im Bereich des aufgetragenen Hämostyptikums erwiesen sich als steril. Auch histologisch wurde keine durch das Hämostyptikum induzierte Infektion nachgewiesen.

Tag	prä-op	1	3	5	7	9	10	12
Erythrozyten ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	5,6 ⁺ -1,0	5,5 ⁺ -1,6	5,6 ⁺ -1,5	5,3 ⁺ -0,7	5,2 ⁺ -0,9	5,3 ⁺ -0,7	5,1 ⁺ -0,2	5,3 ⁺ -0,8
Hämatokrit (vol %)	42,0 ⁺ -4,7	34,0 ⁺ -2,5	35,0 ⁺ -5,9	36,0 ⁺ -5,8	35,0 ⁺ -6,3	35,0 ⁺ -6,7	38,0 ⁺ -2,6	38,0 ⁺ -1,8
Hämoglobin (g/100 ml)	15,4 ⁺ -1,8	16,3 ⁺ -2,6	16,0 ⁺ -2,3	16,8 ⁺ -2,0	16,8 ⁺ -2,9	16,2 ⁺ -2,8	15,4 ⁺ -3,3	17,2 ⁺ -1,9
Hb _E (pg)	27,8 ⁺ -3,2	30,3 ⁺ -6,9	31,5 ⁺ -4,9	31,7 ⁺ -3,5	30,7 ⁺ -2,9	31,8 ⁺ -2,5	32,3 ⁺ -3,9	35,4 ⁺ -3,9
Lymphozyten ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	11,6 ⁺ -4,8	18,8 ⁺ -2,7	17,0 ⁺ -4,7	16,2 ⁺ -9,2	16,5 ⁺ -10,0	14,5 ⁺ -4,1	14,2 ⁺ -3,9	14,5 ⁺ -1,6

Tab. 2: Blutparameter von Bastardhunden nach Applikation kollagener Hämostyptika bei experimentellen Gefäßtraumen.

Versuchsnummer	TC7	TC8	TC9	TC10	TC11	TC12	Mittelwert	S ±
Anzahl der benötigten Lagen	3	3	2	2	3	2	2,5	0,6
Deckungsfläche (cm ²)	16	20,3	15,5	12,3	16	12,3	15,4	3,0

Tab. 3: Versorgung experimenteller Lebertraumen an Bastardhunden mit einem 2-Komponenten beschichteten Hämostyptikum; Anzahl der benötigten Lagen und gedeckte Fläche bei einer Traumagröße von 9 cm².

4.2 Blutstillung an experimentellen Lebertraumen durch ein 2-Komponenten beschichtetes Hämotypikum (Versuchsgruppe II)

Zur Untersuchung der hämostyptischen Eigenschaften eines mit Thrombin und Fibrinogen beschichteten Kollagenvlieses bei Lebertraumen wurde es bei standardisierten Parenchymverletzungen der Leber appliziert (Versuchsgruppe II). Bei dieser Gruppe wurden die Versuche am 30. Tag beendet.

4.2.1 Deckung des Parenchymtraumas

Auf der gesamten Wundfläche zeigten sich nach Parenchympräparation stärkere arterielle und venöse Sickerblutungen. Die Applikation der ersten Lage des Hämotypikums, dessen Fläche mit der der Parenchymverletzung übereinstimmte, konnte in keinem Fall eine primäre Blutstillung erzielen. Dies deshalb nicht, weil es einerseits bei allen Tieren an den Wundrandgebieten infolge unzureichender Deckungsüberlappung immer noch blutete und andererseits bei drei Hunden auf der gesamten Deckungsfläche diffuse Blutungen zu erkennen waren. Nach Aufbringung einer weiteren Lage kam es bei drei Tieren zur vollständigen Bluttrockenheit, in den drei anderen Fällen zwangen persistierende Randblutungen zu abermaliger Deckung (Tab.3). Eine digitale Kompression der Parenchymwunde kam dabei nicht zur Anwendung.

Zur primären Hämostase waren nach längstens 40 Sekunden durchschnittlich $2,5 \pm 0,6$ Lagen und eine mittlere Deckungsfläche von $15,4 \pm 3,0 \text{ cm}^2$ erforderlich (Tab.3).

4.2.2 Postoperative Überwachung

a) Klinische Untersuchung der Versuchstiere:

Die tägliche Palpation der Abdomen ergab in keinem Fall Hinweise auf eine postoperative Blutung.

Während des gesamten postoperativen Beobachtungszeitraumes zeigten vier Tiere Symptome eines Infektes der oberen Luftwege und der Lunge. Sie wurden ausweislich mikrobiologischer Gutachten durch Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa und beta-hämolysierende Streptokokken verursacht.

b) Blutuntersuchungen:

Mit dem Auftreten klinischer Infektionszeichen bei den Versuchstieren korrelierte ein ausgeprägter Leukozytenanstieg, der am 5. Tag nach dem Eingriff mit $29,2 \pm 1,4 \times 10^3/\text{mm}^3$ sein Maximum erreichte. Trotz fallender Leukozytenwerte persistierte die Leukozytose bis zum Versuchsende (Tab.4, Abb.3).

Der in den ersten vier postoperativen Tagen zu verzeichnende Anstieg der Erythrozyten, des Hämatokrit und der Hämoglobinkonzentration indiziert eine zuverlässige und ausreichende Wundversorgung (Tab.4, Abb.3). Diese Parameter glichen sich in der Folgezeit bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes den Ausgangswerten an. Das Hb_E zeigte während des gesamten Versuchszeitraumes einen Anstieg des präoperativen Wertes von 25,6 pg auf 28 pg am 30. Tag (Tab.4, Abb.3).

Tag	prä-op.	1	2	3	4	5	11	16
Erythrozyten ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	5,0 $\pm$ 0,8	6,2 $\pm$ 1,5	6,3 $\pm$ 1,1	7,2 $\pm$ 0,7	7,7 $\pm$ 0,2	6,8 $\pm$ 1,6	5,5 $\pm$ 1,2	5,1 $\pm$ 0,4
Hämatokrit (vol%)	37,0 $\pm$ 1,6	40,5 $\pm$ 4,9	44,0 $\pm$ 1,9	44,2 $\pm$ 3,6	45,7 $\pm$ 3,8	42,6 $\pm$ 4,8	39,2 $\pm$ 4,3	40,4 $\pm$ 4,4
Hämoglobin (g/100ml)	12,5 $\pm$ 1,7	14,1 $\pm$ 1,4	15,3 $\pm$ 2,1	16,2 $\pm$ 2,3	16,8 $\pm$ 1,1	14,9 $\pm$ 2,3	13,4 $\pm$ 2,2	13,8 $\pm$ 1,8
Hb _E (pg)	15,6 $\pm$ 1,8	23,5 $\pm$ 3,5	24,8 $\pm$ 5,3	22,4 $\pm$ 1,8	22,0 $\pm$ 1,0	23,0 $\pm$ 5,3	25,0 $\pm$ 4,7	27,8 $\pm$ 2,8
Lymphozyten ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	12,8 $\pm$ 6,0	28,9 $\pm$ 4,0	25,8 $\pm$ 3,3	25,0 $\pm$ 1,0	23,0 $\pm$ 2,0	29,2 $\pm$ 1,4	21,0 $\pm$ 4,0	19,3 $\pm$ 5,1

Tag	20	24	26	30
Erythrozyten ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4,9 $\pm$ 0,8	5,0 $\pm$ 0,9	5,0 $\pm$ 0,9	4,9 $\pm$ 0,9
Hämatokrit (vol %)	40,6 $\pm$ 6,1	42,4 $\pm$ 4,7	40,3 $\pm$ 4,9	36,5 $\pm$ 3,0
Hämoglobin (g/100ml)	13,4 $\pm$ 2,2	15,7 $\pm$ 2,1	15,2 $\pm$ 2,1	14,4 $\pm$ 2,7
Hb _E (pg)	27,4 $\pm$ 2,7	29,3 $\pm$ 1,0	26,8 $\pm$ 0,8	28,8 $\pm$ 1,1
Lymphozyten ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	16,8 $\pm$ 2,9	17,0 $\pm$ 4,6	15,9 $\pm$ 3,5	14,4 $\pm$ 4,6

Tab. 4: Blutparameter von Bastardhunden nach Versorgung experimenteller Lebertraumen mit einem

2-Komponenten beschichteten Hämostyptikum.

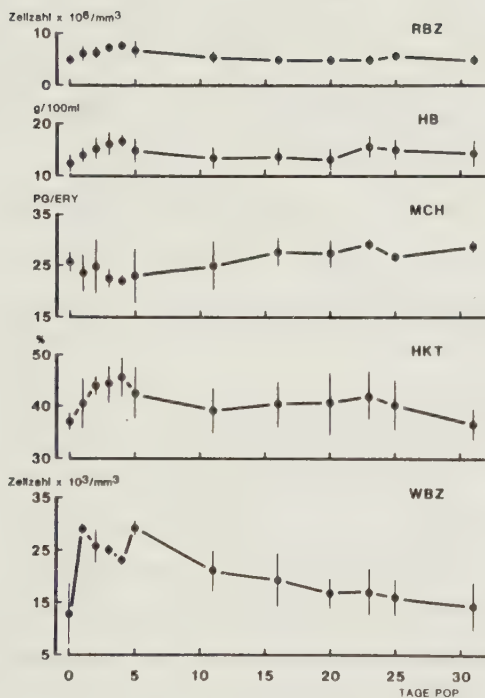


Abb.3: Verhalten der Blutparameter nach Anwendung eines Hämostyptikums bei experimentellen Lebertraumen

4.2.3 Sektion

Auch bei der Relaparotomie nach Beendigung der Versuche erwies sich das Parenchymtrauma als zuverlässig versorgt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine postoperative Blutung. Der Deckungsbereich war jedoch in allen Fällen durch starke bindegewebige Stränge mit dem parietalen Blatt des Peritoneums verwachsen. Makroskopisch zeigten sich bei fünf Hunden auf der gesamten Wundfläche weißliche Reste

des Hämostyptikums, jedoch schien die Menge deutlich reduziert zu sein. Es war nur mehr auf der Fläche des eigentlichen Parenchymtraumas nachweisbar. Auf der intakten Leberkapsel hatte man den Eindruck eines weitgehenden Abbaus des Hämostyptikums.

Bei einem Tier war das aufgebrachte Kollagenvlies auf der gesamten Wundfläche und im Randbereich nicht mehr erkennbar. Der Deckungsbereich erschien als etwa 3 mm tiefe Einziehung des Parenchyms bei nahezu intakter Leberkapsel. Makroskopisch waren weder Zeichen einer Nekrose noch einer Entzündung zu erkennen.

4.2.4 Histologie und Mikrobiologie

Die histologische Beurteilung der entnommenen Leberanteile ergab eine typische Organarchitektur mit unauffälligen Portalfeldern. Im Bereich des Parenchymtraumas zeigte die Organoberfläche eine durchschnittlich "4 mm starke Verdickung durch ein flach polypöses, chronisch vernarbendes Granulationsgewebe mit Fibroblastenproliferation und neu gebildeten kollagenen Fasern".

Das Zellbild wurde von entzündlichen lymphozytären Infiltraten, neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und herdförmigen Gruppen von Siderophagen beherrscht. Das eingebrachte Hämostyptikum war als kollagenartiges Fremdmaterial stets nachweisbar. In einem Fall fanden sich in dessen Umgebung kleinere Gruppen von Fremdkörperriesenzellen.

Histologisch gab es keine Hinweise auf eine frische bzw. chronische Blutung oder eine mikrobielle Besiedelung des Hämostyptikums. Auch die mikrobiologischen Untersuchungen zeigten keine durch das beschichtete Kollagenvlies induzierten Infektionen.

4.3 Versorgung experimenteller Milztraumen mit einem kollagenen Hämostyptikum variabler Beschichtung (Versuchsgruppen III und IV) und Überprüfung der Druckfestigkeit der Deckung (Versuchsgruppe IV)

An der Versuchsgruppe III wurde die blutstillende Wirkung des mit Fibrinogen und Thrombin beschichteten Kollagenvlieses am Milzparenchym analysiert. Bei Gruppe IV kam ein Hämostyptikum zur Anwendung, das neben einer erhöhten Fibrinogenkomponente zusätzlich Aprotinin in der Beschichtung enthielt. Nach jeder aufgetragenen Lage des Hämostyptikums wurde bei dieser Gruppe die Parenchymwunde 5 Minuten digital komprimiert und nach erfolgter primärer Hämostase die Druckfestigkeit der Deckung durch Erhöhung des Parenchyldrucks geprüft. Tiere der Gruppe III wurden 31 Tage, die der Gruppe IV 14 Tage überwacht.

4.3.1 Versorgung des Milztraumas

Nach Mobilisation der Milz und Abpräparation der Milzkapsel kam es auf der gesamten Traumafläche zu diffus verteilten, stärkeren venösen und arteriellen, teilweise spritzenden Blutungen.

Die Applikation der ersten Scheiben der Hämostyptika führte zwar zu einer starken Abnahme der Blutung, jedoch

in keinem Fall zu einer vollständigen Hämostase.

Bei Tieren der Gruppe IV war nach 5-minütiger digitaler Kompression der mit der ersten Lage des Hämostyptikums gedeckten Parenchymwunde ein erhöhter initialer blutstillender Effekt des modifiziert beschichteten Kollagenvlieses erkennbar. Insbesondere im Zentrum der Milztraumen kam es nahezu zum Stillstand der Blutungen. Bei Tieren der Versuchsgruppe III hingegen, bei denen ein Kollagenvlies einfacher Beschichtung appliziert wurde, führten persistierende Blutungen zum Abheben des Hämostyptikums, wodurch sich zwischen diesem und der Milzoberfläche blutgefüllte Hohlräume bildeten. Ein vollständiges Abschwemmen des Hämostyptikums konnte auch hier nie beobachtet werden.

Eine in beiden Versuchsgruppen nahezu gleich ausgeprägte Tendenz zu Blutungen im Randbereich zwangen zur mehrlagigen Deckung. Eine primäre Blutstillung wurde bei Versuchsgruppe III mit durchschnittlich $4,5 \pm 1$ Lagen und einer mittleren gedeckten Fläche von $56 \pm 17 \text{ cm}^2$ erzielt. Demgegenüber erforderte die sichere Versorgung der Milztraumen bei Gruppe IV $2,4 \pm 0,5$ Lagen und $31 \pm 10 \text{ cm}^2$ Deckungsfläche (Tab.5). Die Anwendung des Man-Whitney-U-Tests zeigte, daß der Unterschied beider Gruppen für $p = 0,01$ signifikant ist. Zur Stillung von Randblutungen mußte das Hämostyptikum unabhängig von dessen Beschichtung sorgfältig um den unteren bzw. seitlichen Milzrand gelegt werden. Insbesondere im Randbereich der Deckung sowie in den Überlappungszonen der einzelnen Lagen waren vereinzelte

Versuchsgruppe III

Versuchsnummer	Anzahl der benötigten Lagen	Deckungsfläche (cm ²)
TC 13	4	66
TC 14	5	60
TC 15	6	60
TC 16	3	34
TC 17	5	78
TC 18	4	40

Versuchsgruppe IV

Median	4,5	60
TC 19	3	49
TC 20	3	25
TC 21	3	35
TC 22	2	25
TC 23	3	25
TC 24	2	25
Median	2,6	25

Tab. 5: Versorgung experimenteller Milztraumen an Bastardhunden mit kollagenen Hämostyptika variabler Beschichtung. Bei Versuchsgruppe IV kam nach Applikation jeder neuen Lage des Hämostyptikums eine 5minütige digitale Kompression zur Anwendung (Traumagröße jeweils 9 cm²).

Sickerblutungen zu verzeichnen, die jedoch nach einigen Minuten spontan sistierten. Entfernte man nach eingetretener primärer Hämostase das Hämostyptikum, so kam es auf der Traumafläche über mehrere Minuten hinweg zu keinen neuen Blutungen. Erst allmählich und in stark reduziertem Ausmaß setzten diese als wahllos verteilte Sickerblutungen wieder ein.

4.3.2 Druckstabilität der Deckung (Versuchsgruppe IV)

Nach primärer Hämostase und Einführen der Feinnadel wurde bei offenem venösen Abfluß der Milz ein Parenchyndruck von 1-2 mmHg gemessen. Die Präparation und Abklemmung aller im Hilusbereich erreichbaren venösen Gefäße hatte bei vier Tieren eine deutliche Zunahme von Kapselspannung und Volumen der Milz zur Folge.

In den anderen beiden Fällen führte auch die Darstellung und Abklemmung der V. lienalis im Einstromgebiet der Pfortader zu keiner Erhöhung des Organvolumens und des Parenchyndrucks. Distal der Abklemmung erschienen dabei alle Gefäße deutlich gestaut - der äußere Durchmesser der V. lienalis hatte sich nahezu verdoppelt.

In den vier Fällen, bei denen es zu einer Vergrößerung des Organvolumens gekommen war, wurde auch ein steter Anstieg des Parenchyndrucks gemessen. Die versuchsweise Freigabe der venösen Drainage führte zur sofortigen Abnahme des intrakapsulären Druckes, wobei der Druckabfall der Abnahme des Milzvolumens deutlich vorauselte. Eine Verlagerung der Nadel im Parenchym hatte keine wesentliche

Änderung des gemessenen Parenchymdrucks zur Folge.

Zum Wiederauftreten von Blutungen kam es bei einem intrakapsulären Druck von durchschnittlich $16,3 \pm 5,6$ mm Hg (Tab.6). Lokalisiert waren diese Blutungen vorwiegend im Randbereich der Deckung, aber auch im Zentrum der Milztraumen wurde das Hämostyptikum von der Parenchytoberfläche abgehoben. Nie jedoch kam es zu direktem Durchtritt von Blut durch das Gewebe des Kollagenvlieses oder zu dessen völliger Abschwemmung mit der Folge einer massiven Blutung in die freie Bauchhöhle. Nach erneuter Freigabe der venösen Drainage und durchschnittlich 2-minütiger digitaler Kompression der Parenchymwunde trat bei allen vier Tieren eine abermalige und dauerhafte Hämostase ein.

Versuchsnummer	TC19	TC20	TC21	TC22	TC23	TC24	Mittelwert $\pm$ s
Parenchymdruck beim Auftreten von Blutungen (mm Hg)	12	22	-	-	20	11	$16,3 \pm 5,6$

Tab. 6: Experimentelles Milztrauma an Bastardhunden.
Druckstabilität der Deckung mit einem beschichteten kollagenen Hämostyptikum.

4.3.3 Postoperative Überwachung

a) Klinische Untersuchung der Versuchstiere: Die tägliche klinische Untersuchung der Abdomen ergab in keinem Fall Hinweise einer Blutung.

Bei insgesamt neun Tieren beider Versuchsgruppen kam es zu Infektionen des Respirationstraktes, die persistierten. Die Beteiligung von Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Corynebacterium specificum und betahämolyisierenden Streptokokken ist durch mikrobiologische Gutachten gesichert.

b) Blutuntersuchungen: Als Folge intercurrenter Infekte waren die Leukozytenwerte im gesamten Überwachungszeitraum erhöht (Tab.7a und b, Abb.4a und b).

Erythrozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit waren in den ersten beiden postoperativen Tagen deutlich vermindert.

Trotz eines leichten Anstiegs in der Folgezeit liegen diese Parameter bei Beendigung der Versuche geringfügig unter den Ausgangswerten (Tab.7a und b, Abb.4a und b).

Besonders auffällig waren die Erythrozytenwerte der Gruppe III, die zwischen dem 20. und 23. Tag um 16% unter dem Ausgangswert lagen. Die Hämoglobinwerte dieser Gruppe unterschritten die Ausgangskonzentrationen zwischen dem 5. und 23. Tag ebenfalls um maximal 16% (Tab.7a, Abb.4a). Das HB_E hingegen schien im Versuchszeitraum unauffällig.

Tag	prä-op.	1	2	5	9	13	17
Erythrozyten ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	5,0 ⁺ -0,4	4,9 ⁺ -0,9	5,0 ⁺ -0,9	4,7 ⁺ -0,7	4,5 ⁺ -0,5	4,4 ⁺ -0,4	4,6 ⁺ -0,3
Hämatokrit (vol%)	37,8 ⁺ -5,2	37,5 ⁺ -4,3	38,2 ⁺ -5,5	37,5 ⁺ -5,3	35,0 ⁺ -1,9	34,8 ⁺ -2,1	35,8 ⁺ -2,9
Hämoglobin (g/100ml)	13,7 ⁺ -1,5	12,8 ⁺ -1,8	13,7 ⁺ -2,4	12,2 ⁺ -1,3	11,7 ⁺ -0,9	11,9 ⁺ -1,1	12,1 ⁺ -1,7
Hb _E (pg)	27,0 ⁺ -1,3	27,3 ⁺ -1,0	28,5 ⁺ -1,6	26,2 ⁺ -1,9	25,8 ⁺ -2,1	27,7 ⁺ -3,7	27,5 ⁺ -5,3
Lymphozyten ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	12,8 ⁺ -9,5	20,5 ⁺ -15,5	21,8 ⁺ -15,6	19,7 ⁺ -13,9	20,1 ⁺ -12,1	18,4 ⁺ -7,8	21,2 ⁺ -10,1

Tag	20	24	26	30
Erythrozyten ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4,2 ⁺ -0,4	4,2 ⁺ -0,7	4,7 ⁺ -0,8	4,6 ⁺ -0,5
Hämatokrit (vol%)	35,0 ⁺ -0,4	34,0 ⁺ -4,2	36,3 ⁺ -4,0	37,7 ⁺ -0,5
Hämoglobin (g/100ml)	11,5 ⁺ -1,3	11,6 ⁺ -1,5	12,4 ⁺ -1,4	12,5 ⁺ -1,2
Hb _E (pg)	27,7 ⁺ -2,1	27,8 ⁺ -1,7	27,0 ⁺ -2,5	27,8 ⁺ -2,5
Lymphozyten ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	19,7 ⁺ -7,5	18,8 ⁺ -9,5	15,6 ⁺ -5,2	16,0 ⁺ -4,4

Tab. 7a: Blutparameter von Bastardhunden nach Versorgung eines experimentellen Milztraumas mit einem

2-Komponenten beschichteten Hämostyptikum (Versuchsgruppe III)

Tag	1	2	4	6	8	10	12	14
Erythrozyten ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	6,6 ⁺ 0,7	5,3 ⁺ 0,7	5,3 ⁺ 0,8	5,8 ⁺ 1,0	5,4 ⁺ 1,1	5,5 ⁺ 0,7	5,5 ⁺ 0,9	6,2 ⁺ 0,6
Hämatokrit (vol%)	39,0 ⁺ 6,9	34,9 ⁺ 7,0	37,7 [±] 5,0	38,3 ⁺ 7,3	36,2 ⁺ 6,5	38,8 [±] 5,1	37,5 ⁺ 4,1	40,7 ⁺ 6,8
Hämoglobin (g/100ml)	15,3 ⁺ 2,4	11,3 ⁺ 1,3	14,1 ⁺ 2,2	13,3 ⁺ 3,0	12,3 ⁺ 2,2	12,8 ⁺ 2,1	12,5 ⁺ 1,8	13,0 ⁺ 1,6
Hb _E (pg)	23,2 ⁺ 2,0	21,4 ⁺ 1,9	24,9 ⁺ 1,4	23,7 ⁺ 4,1	23,8 ⁺ 2,2	23,4 ⁺ 3,1	22,3 ⁺ 0,9	21,4 ⁺ 1,5
Lymphozyten ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	15,1 ⁺ 5,5	25,1 ⁺ 9,7	22,1 ⁺ 5,4	18,4 ⁺ 5,9	23,0 ⁺ 9,5	22,8 ⁺ 6,4	21,2 ⁺ 8,6	17,4 ⁺ 5,3

Tab. 7b: Blutparameter von Bastardhunden nach Applikation eines kollagenen Hämostyptikums modifizierter

Beschichtung (Versuchsgruppe IV).

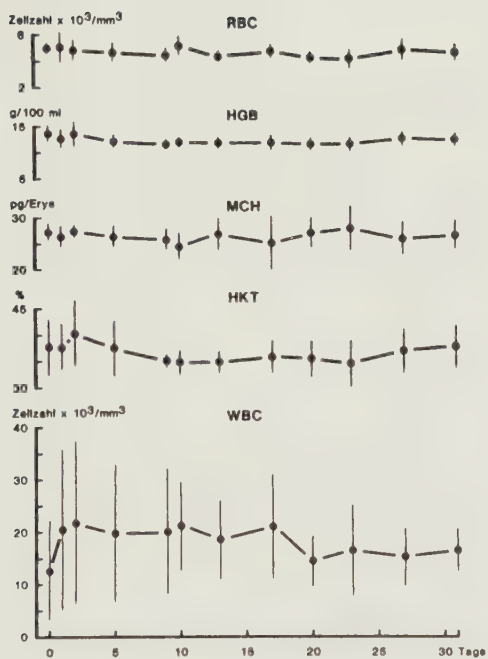


Abb. 4a: Verlauf der Blutparameter im Versuchszeitraum
bei Gruppe III.

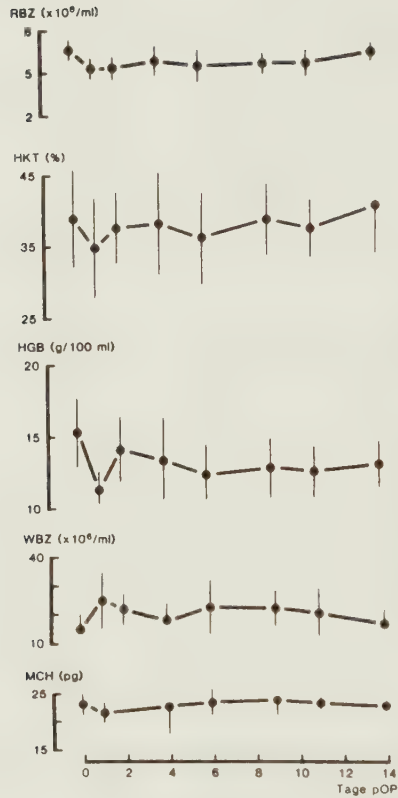


Abb.4b: Verlauf der Blutparameter bei Versuchsgruppen IV.

4.3.4 Sektion

Nach Beendigung der Versuche gab es bei der Relaparotomie der Tiere keine Hinweise auf eine abgelaufene postoperative intraabdominelle Blutung. In allen Fällen waren die Hämostyptika makroskopisch im Wundbereich nachweisbar, in den Randbereichen hatte man den Eindruck eines weitgehenden Abbaus. Auffällig waren bei allen Tieren streng im Deckungsbereich lokalisierte Verwachsungen zwischen der Parenchymwunde, den aufgebrachten Hämostyptika und dem großen Netz. Dadurch erschien die Milzkapsel im Bereich des gesetzten Traumas polsterartig verdickt. Bei scharfer Präparation dieser Verwachsungen entleerten sich bei zwei Hunden der Gruppe III 10 - 20 ml einer gelblich-trüben Flüssigkeit, die Ränder der Parenchymwunden erschienen ulcusartig ausgestanzt. Bei einem weiteren Hund dieser Gruppe fiel bei der Sektion unmittelbar nach Eröffnung des Abdomens ein mit etwa 30 ml serös-hämorrhagischer Flüssigkeit gefüllter tennisballgroßer Hohlraum auf, der offensichtlich vom Deckungsbereich ausging.

Obwohl keine Zeichen einer eitrigen Einschmelzung vorlagen, wurde der Inhalt dieser Pseudocyste steril punktiert und mikrobiologisch untersucht. Nach Eröffnung der äußeren Cystenmembran, die mit Teilen des Omentum majus verwachsen war, erkannte man im Inneren das eingebrachte Hämostyptikum als netzartig-faserige Substanz, die zum Teil in Kontakt mit der Milzoberfläche stand,

zum Teil aber auch frei in der Zystenflüssigkeit flottierte.

Bei den drei übrigen Hunden der Gruppe III war die Versorgung des Parenchymtraumas komplikationslos.

Bei Gruppe IV fehlten Hinweise auf eine vom Deckungsbereich ausgehende Bildung von Pseudozysten. Bei spitzer Präparation der Verwachsungen entleerten sich lediglich in zwei Fällen circa 2 ml einer serös-klaren Flüssigkeit. Bei allen Tieren war das modifiziert beschichtete Hämotypikum im Bereich des Milztraumas in makroskopisch wenig veränderter Form und in innigem Kontakt mit der Parenchytoberfläche stehend nachweisbar. Die Milzverletzungen erschienen in allen Fällen komplikationslos und zuverlässig versorgt.

Die Menge an makroskopisch noch nachweisbarem Kollagen war bei Versuchsgruppe IV wenig größer als bei Gruppe III. Die Konsistenz des vorgefundenen Hämotypikums war jedoch in beiden Gruppen nahezu gleich.

Das bei Versuchsgruppe IV unter Kompression applizierte Hämotypikum modifizierter Beschichtung zeigte als Folge erhöhter Haftfähigkeit am Parenchym keine Bildung von Pseudozysten. Damit ist es dem einfach beschichteten Vlies überlegen.

4.3.5 Histologie und Mikrobiologie

Die mikrobiologische Untersuchung des Inhalts der tennisballgroßen Zyste bei einem Tier der Versuchsgruppe III ergab einige Leukozyten und Zelldetritus. Eine mikrobielle bedingte Abszeßbildung scheidet demgemäß aus.

Die während der Sektion gewonnenen Abstriche der Milztraumen waren in vier Fällen steril. Bei zwei Tieren der Versuchsgruppe IV war *Staphylococcus albus*, ein physiologischer und selten pathogener Hautkeim des Menschen sowie *Enterobacter cloacae*, ein nur fakultativ pathogener Darmkeim (179) nachweisbar. Beides legt den Verdacht einer sekundären Kontamination bei der Durchführung der Abstriche nahe.

Mikroskopische Untersuchungen ergaben bei Gruppe III in drei Fällen "größere Hohlraumbildungen, begrenzt von einem breiten Saum eines zelldichten Granulationsgewebes mit Fibroblasten und Kapillarproliferation. An der Innenseite dieses Granulationsgewebes lagen häufig Reste und Streifen des Hämostyptikums. Der Hohlraum selbst war ausgefüllt mit Blut und Fibrin". Bedeckt wurden diese Pseudozysten von größeren Stücken reifen Fettgewebes des großen Netzes, die mit einem breiten Granulationsgewebesaum an den Defekt angrenzten. Bei einem dieser drei Fälle fielen zusätzlich innerhalb des Fettgewebes mehrere durch ein Netzstück abgekapselte Abszesse mit eitriger Einschmelzung auf. Die übrigen histologischen Präparate der Gruppe III sowie die der Gruppe IV zeigten eine komplikationslose und sichere Versorgung der Milztraumen.

Gemäß den Beschreibungen des Pathologen war der experimentell gesetzte Kapseldefekt überbrückt bzw. bedeckt "von einem dicken Polster, bestehend aus Resten der Hämostyptika und einem zellreichen chronischen Granulationsgewebe.

Zum Teil liegen breite Verwachsungen mit angrenzendem Fettgewebe vor. An einigen Stellen ist eine sehr dichte granulozytäre Entzündung im Bereich des blutstillenden Fremdmaterials ausgebildet. Es ist nirgendwo eine wesentliche frische Blutung oder gar eine Ruptur mit Blutung zu sehen".

Das an das Hämostyptikum angrenzende Milzgewebe erschien histologisch unauffällig, lediglich bei den Tieren der Gruppe IV, bei denen es im Druckversuch zu einer Vergrößerung des Organvolumens gekommen war, zeigte sich eine ausgeprägte Hyperämie der roten Milzpulpa.

Pathologisch-histologisch verifizierbare Unterschiede im Resorptionsverhalten beider verwendeter Hämostyptika waren nicht nachweisbar.

5. Diskussion

5.1. Allgemeines:

5.1.1 Verwendete Tiere:

Hunde schienen für die beschriebenen Untersuchungen geeignete Tiere zu sein, weil sie folgende Vorteile besitzen:

a) Die anatomischen Verhältnisse im Abdomen dieser Tiere, insbesondere die geometrischen Abmessungen der Parenchymorgane und großen Blutgefäße, deren Blutungsbereitschaft und Stärke, sowie die herrschenden Blutdrücke im Systemkreislauf und in Parenchymorganen ähnelt der Situation beim Menschen. Dies erleichtert die Übertragung der sich darstellenden Ergebnisse auf klinische Situationen (101,141).

b) Bereits vorliegende Untersuchungen über die Anwendung von Hämostyptika bei experimentellen Gefäß- und Parenchymtraumen im Hundemodell erleichtern die Beurteilung der Ergebnisse (Tab.8, Tab.9, Tab.10, Tab.11).

5.1.2 Verträglichkeit und Nebenwirkungen des Hämostyptikums

Die Reaktionen des Organismus gegen das Hämostyptikum, die über das normale und erwünschte Maß des Abbaus hinausgehen, sind vor allem gegen zwei seiner Komponenten

zu erwarten: Gegen das aus tierischen Sehnen isolierte Kollagen und das in der Beschichtung enthaltene Humanfibrinogen.

Verschiedene experimentelle Studien an Ratten unter Verwendung von humanem Fibrinkleber (61, 127) ergaben keine Hinweise für allergische Reaktionen. Auch in anderen heterologen Systemen waren bei einmaliger Anwendung von humanem Fibrinogen bei Hunden und Meerschweinchen keinerlei immunologische Unverträglichkeitsreaktionen zu beobachten (138).

Es wird aber auch berichtet, daß nach vorheriger Sensibilisierung von Kaninchen mit Rinderfibrinogen, später mit Kleber vom gleichen Donor-Tier fixierte Hauttransplantate rasch abgestoßen wurden, im Gegensatz zu solchen, die mit homologem Kleber fixiert worden waren. Serologische Untersuchungen zeigten, daß die vorangegangene Immunisierung Antikörper gegen eine Vielzahl von Rinderserumproteinen unter anderem Fibrinogen induziert hatte. Die Abstoßung des Transplantats wurde durch ein Arthus-Phänomen erklärt. Eine zweite Versuchsserie kam mit dem Rinderfibrin nur anlässlich der ersten Klebung in Berührung. Auch hier gelang der Nachweis von Antikörpern gegen den Fibrinogenanteil (61).

In anderen Untersuchungen, ebenfalls am Kaninchen mit humanem Fibrinkleber durchgeführt, ergaben sich vereinzelt ab dem siebten Versuchstag auch bei nicht sensibilisierten Versuchstieren immunologische Entzündungsfiltrate,

bestehend aus Lymphozyten, Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten. Sie entsprachen in Einzelfällen dem Bild einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion.

Darüber hinaus entwickelten sich in diesen Fällen, neben nekrotischen Elementen des Granulationsgewebes, auch freie Höfe um die Fibrinmassen herum. Das eingebrachte Fibrin war also offenbar isoliert und funktionslos (61). Die histologische Beurteilung der mit dem Hämostyptikum gedeckten Gefäß- und Parenchymteile ergaben lediglich zelluläre Infiltrate bestehend aus neutrophilen Granulozyten, Makrophagen sowie vereinzelte Fremdkörperriesenzellen. In den Präparaten waren weder eosinophile Granulozyten noch persistierende Fibrin-clots nachweisbar. Bezüglich des im Hämostyptikum enthaltenen Fibrinogens erscheint daher eine Beteiligung immunologischer Phänomene an der Resorption des Hämostyptikums im Hundemodell unwahrscheinlich.

Da es sich bei klinischer Anwendung um ein homologes System handelt, ist die Gefahr allergischer Reaktionen auf das Fibrinogen gering einzuschätzen (61).

Von größerem klinischen Interesse ist das Auftreten von zellvermittelten oder humoralen Immunreaktionen auf das im Hämostyptikum enthaltene Pferdekollagen. Zahlreiche experimentelle Studien, bei denen die bestimmungsgemäße Anwendung von Kollagen als Wundauflage simuliert wurde, sowie eine langjährige klinische Erfahrung sprechen für eine geringe Immunogenität des Kollagens (4,22,38,47,82,152,159 u.a.). Einer der Gründe für dieses inerte Verhalten mag das hohe phylo-

genetische Alter dieser Substanz sein.

Zell- oder antikörpervermittelte Immunreaktionen gegen equines Kollagen konnten am Meerschweinchen nur dann erhalten werden, wenn das Kollagen gelöst oder in hinreichend feiner Verteilung, in jedem Fall jedoch zusammen mit einem potenten Adjuvans, parenteral appliziert wurde¹⁾ (47).

In der Literatur finden sich nur in den Fällen Berichte über möglicherweise immunologisch bedingte Unverträglichkeitserscheinungen bei der klinischen Anwendung von heterologem Kollagen, in denen es in gelöster Form injiziert wurde (77,111).

Tierexperimentell gibt es keine Hinweise auf eine mögliche Teratogenität von implantiertem Kollagen (160).

b) Infektionsrisiken: Da die Fibrinogenkomponente des Hämostyptikums aus menschlichem Plasma gewonnen wird, stellt sich die Frage einer möglichen Übertragung einer Serumhepatitis oder des Acquired-Immuno-Deficiency Syndroms (AIDS) bei dessen klinischer Anwendung.

Hochkonzentriertes Humanfibrinogen als Bestandteil von Fibrinklebesystemen wird seit vielen Jahren routinemäßig in allen chirurgischen Disziplinen eingesetzt. Weder klinische Erfahrungen noch prospektive Studien an mehreren hundert Patienten ergaben bisher eine erhöhte Inzidenz der Serumhepatitis nach Fibrinogenanwendung (130,105,133).

Entsprechende Untersuchungen, die HTLV-III-Virusinfek-

1) Mitteilung der Firma Hormonchemie und des

Max-Planck-Institutes für Biochemie, München

tionen betreffen, liegen noch nicht vor. Somit liegt in der Inokulation von Hepatitis B/non A - non B - und HTLV-III-Viren eine relevante - wenn auch theoretische - Gefahr des Hämostyptikums.

Wie überall in der Transfusionsmedizin ist daher größte Vorsicht und Aufmerksamkeit geboten, eine Kontamination des Fibrinogens mit diesen Viren zu vermeiden (20,99). Dies kann durch rigorose Spenderkontrolle und Plasmaselektion geschehen. Da der Erreger von AIDS, HTLV-III sehr empfindlich ist und durch Hitzeeinwirkung schnell inaktiviert wird, bietet sich eine Thermoinaktivierung des Virus im Fibrinogenkonzentrat an (94,129). Fibrinogen, das diesen Bedingungen genügt, ist kommerziell erhältlich.¹⁾

c) Adhäsionen: Von gänzlich anderer Problematik sind die in allen Versuchen - sowohl am Blutgefäß wie auch am Parenchymorgan - zu beobachtenden Adhäsionen zwischen dem aufgebrauchten Hämostyptikum und der Umgebung des Traumas. Es handelt sich dabei um starke, bindegewebige Stränge, wie sie auch nach zahlreichen anderen abdominalchirurgischen Eingriffen auftreten (34,145). Sie können selbst nach jahrzehntelanger Latenz noch zur Ursache eines Briden- bzw. Strangulationsileus werden (145).

Über diese Nebenwirkung kollagener Hämostyptika wird an verschiedenen Stellen berichtet (123,138). Bemerkenswert ist, daß die Tendenz zu Adhäsionsbildung von der physikalischen

1) Private Mitteilung der Fa. Immuno GmbH, Heidelberg 1985

Form des verwendeten Kollagens abhängig ist. Besonders ausgeprägte Adhäsionen waren nach Anwendung von Kollagenpuder bei experimentellen Parenchymverletzungen zu beobachten (124). Demgegenüber werden bei Verwendung eines anderen, kommerziell erhältlichen Kollagenvlieses¹⁾ keine derartigen Verwachsungen beschrieben (124). Es wird berichtet, daß auch hochgereinigtes Kollagen in Abhängigkeit vom Herstellungsprozeß unterschiedliche biologische Eigenschaften aufweisen kann (155).

1) Kollagenvlies Pentapharm, Fa. B. Braun Melsungen,
Deutschland

5.2. Hämostyptische Wirkung

5.2.1 Mechanismen:

Kollagen erwies sich in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien anderen lokal (Topostasin, Tabotamp Gaze, Clauden-Puder) oder intravenös (Epsilon-Aminocapronsäure, Konakion, Tachostyptan, Reptilase) anwendbaren Hämostyptika als weit überlegen (1,57,80,124). Als ursächlich daran beteiligt gelten drei Mechanismen:

1. Die mechanische Tamponade eröffneter Blutgefäße durch Haftung des Kollagens an der blutenden Wunde.
2. Die Aktivierung der Blutgerinnungsfaktoren XII und XI durch Kollagen (178).
3. Die Induktion der Thrombozytenadhäsion, deren Release-Reaktion und Aggregation (73,152,184).

Der direkte Verschluß blutender Gefäße ist ein Grundprinzip jeglicher chirurgischer Blutstillung (40). Blockiert man die Release-Reaktion und die Aggregation der Thrombozyten durch Acetylsalicylsäure, so zeigt sich keine wesentliche Verringerung der blutstillenden Wirkung von Kollagen (1,124). Lediglich bei Versuchstieren mit schwerem Plättchenmangel verursacht Kollagen keine Verkürzung der Blutungszeit. Die Adhäsion der Thrombozyten an Kollagenfibrillen stellt wahrscheinlich die Schlüsselreaktion bei der Blutstillung durch Kollagen als Wundauflage dar (1,124,184).

Das hämostyptische Potential chirurgisch verwendeter Kollagenschwämme ist verglichen mit dem nativer Kollagenfibrillen jedoch geringer (155). Alle kommerziell erhältlichen Kollagenpräparationen verkürzen meßbar die Blutgerinnung, sie unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der Thrombozytenaggregationsfähigkeit. Das in dieser Studie als Träger für Gerinnungsfaktoren verwendete Kollagen erwies sich darin als überlegen (155).

Thrombin als Bestandteil der Beschichtung des Hämostyptikums vermag - zumindest in vitro - die Adhäsionsfähigkeit menschlicher Thrombozyten an Kollagen zu erhöhen (125).

Bei der Fibrinbildung in vivo wird das aus zwei Untereinheiten bestehende dimere Fibrinogen zunächst in seine beiden Untereinheiten aufgetrennt, die aus je drei Polypeptidketten (alpha, beta, gamma) bestehen. Thrombin spaltet dann in den zwei alpha und den zwei beta Ketten vier Arginyl-Glycinbindungen und setzt so die beiden Aminopeptide A und B frei, die beide vasokonstriktorisch wirken sollen. Die nach Abspaltung der Fibrinopeptide zurückgebliebenen Fibrinomomere lagern sich zunächst unter der Wirkung elektrostatischer Kräfte längs-parallel aneinander zu sogenannten Fibrinopolymeren. Zu dieser Polymerisation bedarf es der Anwesenheit von Fibrinopeptid A, einem Plasmafaktor, und von Kalzium. Das vernetzte Fibrinogen erhält dadurch einen gelartigen Charakter. Erst unter der Wirkung des durch Thrombin in Gegenwart von Kalziumionen aktivierten fibrinstabilisierenden Faktors XIII entstehen kovalente Bindungen zwischen den Fibrinmonomeren,

wodurch die Fibrinfäden ihre endgültigen physikochemischen Eigenschaften erhalten (142).

In diesem Stadium bildet das Fibrin ein lockeres Maschenwerk aus Fibrinfäden, das Zellen und Thrombozyten in großer Zahl gefangenhält. Die im Maschenwerk zerfallenden Thrombozyten bilden mit Hilfe des dabei freigesetzten Retraktionsfaktors Retraktozym durch dichteres Aneinanderrücken der Fibrinfäden und deren Verkürzung ein mechanisch verfestigtes Gerinnsel, das die Wundränder zusammenzieht und so günstigere Bedingungen für das Einsprossen von Bindegewebszellen schafft (88,142).

Befindet sich ein solches Fibringerinnsel intravasal, so verschließt es eröffnete Blutgefäße von innen wie ein Flaschenkorken.

Das verwendete Hämostyptikum induziert, imitiert und ergänzt somit durch direkten Eingriff in den physiologischen Ablauf Blutgerinnung und Wundheilung - Eigenschaften wie sie andere, bisher in der Chirurgie verwendete blutstillende Mittel nicht aufweisen. Dieses Verhalten erklärt die in der Studie gefundene gute Wirkung und Verträglichkeit des Hämostyptikums.

5.2.2 Einfluß der Beschichtung:

In zahlreichen Untersuchungen wird über den erfolgreichen experimentellen und klinischen Einsatz von Hämostyptika auf Fibrin/Kollagenbasis bei diffusen, flächenhaften Traumen von Parenchymorganen berichtet (Tab.8,9). Dies deshalb, weil derartige Verletzungen bei Anwendung konventioneller blutstillender Techniken die größten Schwierigkeiten bereiten. Wenig Literatur existiert über die Verwendung von Hämostyptika bei lokalisierten, spritzenden Blutungen größerer arterieller Gefäße (Tab.10). Dies deshalb, weil andere blutstillende Methoden (Elektrokauter, Umstechung, Ligatur, Gefäßnaht) in der Mehrzahl der Fälle ausreichen und der aggressive und bedrohliche Charakter solcher Blutungen die Anwendung von Hämostyptika von vorneherein als aussichtslos erscheinen läßt.

Im Falle der Parenchymtraumen von Leber und Milz sind Traumagröße und -art mit denjenigen dieser Studie vergleichbar. Auch mit unbeschichtetem Kollagen läßt sich experimentell eine befriedigende Blutstillung erreichen (Tab.8,9). Berichte über erfolgreiche klinische Anwendung derartiger Hämostyptika sind jedoch selten und anekdotenhaft (123). Erst die zusätzliche bzw. ausschließliche Verwendung von Fibrinkleber macht die klinische Anwendung reproduzierbar und verläßlich (137,131). Auch in den eigenen Untersuchungen erwies sich im Falle der Milz das Kollagenvlies modifizierter Beschichtung, d.h. mit erhöhtem Fibrinogenanteil, demjenigen einfacher Beschichtung als überlegen. Da hierbei jedoch

Autor	Spezies	Traumaart/Größe	Hämostyptikum	Applikationstechnik
Köhnlein (1972) (80)	Ratte	Leberrandresektion	Kollagenpulver	aufstreuen
Silverstein (1980) (124)	Schwein	Resektion der Hälfte des rechten Leberlappens	Kollagenvlies	aufnähen
Scheele (1981) (138)	Hund	6-8 cm Längsin- cision, 2 cm tief	Fibrinkleber+ Kollagenvlies	Kompression
	Kaninchen	4 cm Längsincis- sion, 1 cm tief	Fibrinkleber+ Kollagenvlies	Kompression
Stenzl (1982) (157)	Kaninchen	3 cm ² flächig	Fibrinkleber+ Kollagenvlies	Kompression
	Schwein	10 cm ² flächig	Fibrinkleber+ Kollagenvlies	Kompression
Eigene Untersu- chungen	Hund	9 cm ² flächig	einfach beschich- tetes Kollagen- vlies	mehrlagige Deckung, keine Kompression

Tab. 8: Experimentelle Anwendung von Hämostyptika auf Kollagen- und Fibrinbasis an der Leber,

Literaturübersicht, Auswahl wesentlicher Arbeiten.

AUTOR	SPEZIES	TRAUMAART/GRÖßE	HÄMOSTYPTIKUM	APPLIKATIONSTECHNIK	PARENCHYMDRUCK
Morgenstern (1974) (98)	Hund	4 cm ² flächige Polresektion; 6,25 cm ² flächige 2-3 cm tiefe Längsincision, Hemisplenektomie	Kollagenpulver	Kompression Kompression Umstechung großer Ge- fäße, Kompression	nicht gemessen
Silverstein (1980) (124)	Hund	2 cm Längsincis- sion ² 0,5 cm tief, 1 cm ² flächig	Kollagenvlies	Kompression	nicht gemessen
Scheele (1981) (138)	Schwein Hund	obere/untere Pol- resektion; 6-8 cm Längsin- cision, 2 cm tief	Kollagenvlies Fibrinkleber+ Kollagenvlies	Kompression Injektion in den Wundspalt, Kompression	nicht gemessen nicht gemessen
Kram (1984) (81)	Hund	2-6 cm lange, oberflächliche Verletzung; Kan- tenresektion mit 1 cm Durchmesser	Fibrinkleber	Kompression	nicht gemessen
eigene Unter- suchungen (1984)	Hund	9 cm ² flächig	Kollagenvlies einfacher Be- schichtung	mehrlagige Deckung keine Kompression	nicht gemessen
	Hund	9 cm ² flächig	Kollagenvlies modifizierter Beschichtung	mehrlagige Deckung Kompression	erhöht bis 16,3-5,3 mm Hg

Tab. 9: Experimentelle Anwendung von Hämostyptika auf Kollagen- und Fibrinbasis bei Milztraumen, Literaturübersicht, Auswahl wesentlicher Arbeiten.

AUTOR	HÄMOSTYPTIKUM	BLUTGEFÄß	EINGRIFF	APPLIKATIONSTECHNIK	BLUTDRUCK
Abbot (1975) (1)	Kollagen	A.Carotis	Punktionswunde mit 17 G Trochar	zirkuläre Umwick- lung, Kompression	nicht gemessen
Menges (1983) (95)	Fibrinkleber	A.Carotis	End- zu End Anastomose	Naht- Klebetechnik	nicht gemessen
Eigene Unter- suchungen (1983)	einfach beschich- tetes Kollagen- vlies	A.iliaca ext.	10 mm Längsar- teriotomie	zirkuläre Umwick- lung	210 ± 36 mm Hg

Tab. 10: Experimentelle Anwendung von Hämostyptika bei Eingriffen an großen Blutgefäßen im Hundemodell.

AUTOR	SPEZIES	ORGAN	HÄMOSTYPTIKUM	MAX. HAFTFÄHIGKEIT (ZUGBELASTUNG)
Jakob (1984) (70)	Ratte	Leber	Kollagen Kollagen + Fibrinkleber	24,8 ± 2,6 pond/cm ² 85,6 ± 7,1 pond/cm ²
Spilker (1982) (128)	Schwein	Milz	Kollagen + Fibrinkleber	100,6 ± 3,8 pond/cm ²

Tab. 11: Haftfähigkeit kollagener Hämostyptika am Parenchym.

eine andere Applikationstechnik (digitale Kompression) zur Anwendung kam, wurden zusätzlich drei orientierende Versuche durchgeführt: nach Applikation eines Vlieses einfacher Beschichtung wurde die Parenchymwunde 5-minütig digital komprimiert. Analog wurde ein Vlies modifizierter Beschichtung ohne Kompression angewendet. Alle sonstigen Versuchsbedingungen blieben gleich. Das Vlies modifizierter Beschichtung zeigte dabei eine deutlich geringere Tendenz zu Blutungen im Randbereich des Traumas.

Demgegenüber spielt die Beschichtung kollagener Hämostyptika bei deren Anwendung an großen Blutgefäßen eine wichtigere Rolle. Ausreichende Blutstillung durch unbeschichtetes Kollagen ließ sich experimentell nur bei kleinsten Gefäßtraumen erreichen (Tab.10). In den eigenen Untersuchungen war es völlig unzureichend.

Die alleinige Anwendung der Fibrinklebetechnik bei Verletzungen großer Gefäße wird abgelehnt (138). Lediglich zu Anastomosensicherung und in der Mikrochirurgie gilt sie als indiziert (9,58,67,162).

Das einfach beschichtete Kollagenvlies erwies sich jedoch auch unter den extremen Bedingungen des gewählten Modells als ausreichende Versorgung des Gefäßtraumas.

5.3. Zuverlässigkeit

5.3.1 Gefäß

Spengler (126) berichtet über einen Todesfall bei klinischer Anwendung eines synthetischen Gewebeklebers auf Histoacrylat-Basis zur Abdichtung einer Aortotomie. Im schwer entzündlich veränderten Gewebe im Bereich des Klebers kam es am zwölften postoperativen Tag zu einer Aortenruptur mit Todesfolge. Zwar sind bei Verwendung von Hämostyptika auf Fibrin-Kollagenbasis derartige Katastrophen wegen des völlig verschiedenen Resorptionsverhaltens dieser Substanzen nicht zu erwarten, dennoch stellen chirurgische Eingriffe an großen Blutgefäßen höchste Ansprüche an die Zuverlässigkeit verwendeter Hämostyptika. Auch in den eigenen Untersuchungen war die Versorgung des Gefäßtraumas mit dem einfach beschichteten Kollagenvlies in zwei Fällen insuffizient. Es wurde bereits beim Öffnen der distalen Gefäßklemme, also zu einem Zeitpunkt, an dem im Bereich der Arteriotomie ein sehr niedriger Blutdruck herrschte, abgeschwemmt. Da in diesen Fällen bereits die initiale Haftung des Kollagenvlieses an der Gefäßadventitia geringer war und sich die erneute Deckung mit einer anderen Charge des Hämostyptikums immer als erfolgreich erwies, könnte dieses Verhalten eine Folge herstellungsbedingter Schwankungen innerhalb einzelner Chargen des Hämostyptikums sein. War die Blutstillung jedoch primär erfolgreich, war auch die

Arteriotomieversorgung im gesamten postoperativen Beobachtungszeitraum zuverlässig und komplikationsfrei.

5.3.2 Parenchym

a) Leber: Die wesentlichsten Lokalkomplikationen nach Eingriffen an der Leber sind die Nachblutung und die postoperative Gallefistel. Beide Störungen begünstigen die Entwicklung von Abszessen (172). Auch bei der klinischen Anwendung von Fibrinkleber und Kollagenvlies sind derartige Veränderungen beschrieben (132). Daher strebt die Wundversorgung an der Leber eine sichere Blutstillung unter möglichst geringer zusätzlicher Gewebeschädigung, die Vermeidung komplikationsträchtiger Hohlraumbildungen sowie eine Rekonstruktion der Organkapsel bzw. die Abdichtung nicht verschließbarer Wundflächen an (172).

Die Versorgung experimenteller Lebertraumen mit dem Kollagenvlies einfacher Beschichtung genügt diesen Bedingungen.

b) Milz: Mit großer Vorsicht ist jedoch die Versorgung der Milztraumen der Versuchsgruppe 3 zu bewerten. Hier kam ein Kollagenvlies einfacher Beschichtung ohne zusätzliche digitale Kompression des Parenchymtraumas zur Anwendung. Die als Folge anfänglich insuffizienter Hämostase in den drei Fällen entstandenen Pseudozysten sind äußerst komplikationsträchtig

weil:

1. derartige Hohlraumbildungen eine ausgeprägte Tendenz zur Sekundärinfektion und Abszedierung besitzen (35).
2. Die Spontanruptur einer derartig infizierten Pseudozyste in die freie Bauchhöhle eine generalisierte Peritonitis zur Folge hat (173).
3. Es auch im Falle einer ausbleibenden Ruptur zur systemischen Sepsis kommen kann (173).
4. Die Zyste lokale Verdrängungserscheinungen hervorrufen kann.
5. Auch die Ruptur einer nicht infizierten Zyste eine schwere postoperative Nachblutung zur Folge haben kann.

Vermeiden lassen sich derartige Komplikationen durch Verwendung eines Kollagenvlieses modifizierter Beschichtung und durch die 5-minütige digitale Kompression des Parenchymtraumas (Gruppe IV).

Auch bei getrennter Verwendung von Fibrinkleber und Kollagenvlies wird vereinzelt die Bildung von Pseudozysten beschrieben (138). Prophylaktisch wird die gezielte Umstechung sichtbarer Gefäßstümpfe und die Abdichtung stärker blutender Bezirke durch kleine Kollagenstücke empfohlen. Anschließend soll die gesamte Wundfläche durch größere Kollagenplatten verklebt werden (131).

5.4. Belastbarkeit

5.4.1. Reißfestigkeit

Die Reißfestigkeit von Kollagen-Fibrin-Klebungen ist ein Maß für die Festigkeit des adaptierten Gewebes sowie des auf Gewebe geklebten Kollagens. Die Reißfähigkeit kollagener Wundauflagen ist gering (152). Eine gewisse Ausnahme bilden lediglich aldehydvernetzte Kollagenschwämme, die aber aufgrund verschiedener anderer Nachteile klinisch nicht zur Anwendung kommen. Demgegenüber wurden für fibrinogenbeschichtete kollagene Wundauflagen Reißfestigkeiten bis zu 700 pond/cm² beschrieben (153).

5.4.2. Haftfestigkeit

Die Haftfähigkeit kollagener Hämostyptika am Parenchym wird häufig als indirektes Maß für deren hämostyptische Wirkung benutzt (Tab. 11). Für die Festigkeit und Verankerung von Kollagen im Gewebe sind Wechselwirkungen mit den Proteinen des Wundkoagulums verantwortlich. Besonders auffällig ist die wesentlich erhöhte Haftung des Kollagens bei zusätzlicher Verwendung von Fibrinkleber (Tab. 11), eine Folge der ausgeprägten Affinität des Fibrins zu immobilisiertem - wie gegerbtem Kollagen (154).

5.4.3. Druckstabilität

Von größerer Aussagekraft für die Wirksamkeit eines Hämostyptikums als dessen mechanische Haftung ist der im Wundbereich herrschende Blutdruck.

Dieser entspricht im Falle eines Milztraumas dem direkt über eine Feinnadel meßbaren Parenchymdruck (119). Aufgrund eigener Messungen liegt der intrakapsuläre Druck der Hundemilz in einer Größenordnung von 1 - 2 mmHg. Der normale intrasplenische Druck einer gesunden menschlichen Milz jedoch, kann Werte bis zu 14 mmHg erreichen (51). Dies und die Präsenz glatter Muskulatur in der Hundemilz sowie überlegene Hämostasemechanismen begünstigen die Wirkung lokaler Hämostyptika (98).

Durch Blockade des venösen Abflusses der Milz und konsekutiver Erhöhung des Parenchyldrucks bis auf $16,3 \pm 5,6$ mmHg ließ sich die klinische Relevanz dieser Studie deutlich verbessern.

Dabei traten jedoch methodische Schwierigkeiten auf. In zwei Fällen führte auch die Darstellung und Abklemmung der V. lienalis im Einstromgebiet der Pfortader zu keiner Erhöhung des Organvolumens oder des Parenchyldrucks.

Das plötzliche Abklemmen der Milzvenen führte zum Anstieg des venösen Druckgradienten zwischen Milz, Magen und Colon. Dies hatte die Dilatation präformierter Collateralgefäße zur Folge, die über die Vv. gastricae breves und das Ligamentum splenicocolicum einen venösen Abfluß ermöglichten und

die Milz dadurch nahezu augenblicklich dekomprimierten. Ob es nach Blockade des venösen Abflusses zu einer Vergrößerung von Parenchymdruck und Milzvolumen kommt oder nicht, hängt von der Kapazität dieser venösen Kollateralgefäße ab (69). In den beiden Fällen, in denen Milzdruck und -volumen unverändert blieben, war diese Kapazität offensichtlich groß genug, um eine vollständige venöse Drainage der Milz zu ermöglichen.

Von Interesse ist, daß dabei die V. lienalis ebenso gestaut und vergrößert erschien wie in den Fällen erhöhten Parenchymdrucks. Da der Druck in der V. lienalis leichter zu messen ist als der Parenchymdruck, dient er häufig als Nährungswert für den intrasplenalen Druck (51,69,86). Bei ausgeprägter venöser Kollateralisierung kann dieses Vorgehen mit einer großen Fehlerquote behaftet sein.

Spilker et al (128) konnte bei getrennter Applikation von Fibrinkleber und Kollagenvlies bei experimentellen Traumen an der Schweinemilz und Druckmessung in der V. lienalis eine Druckstabilität der Klebung von 15,3 mm Hg nachweisen.

Auch bei der Anwendung des Hämostyptikums bei Gefäßtraumen ist der herrschende Blutdruck der ideale Parameter zu Beurteilung der Belastbarkeit der erzielten Hämostase. Die Überprüfung der Druckstabilität ergab eine sichere und zuverlässige Versorgung. Dennoch ist dieser Teil der Studie nur von eingeschränkter klinischer Relevanz.

Dies deshalb weil:

1. Die in solchen Situationen zu fordernde extreme Zuverlässigkeit und Belastbarkeit mit der geringen Fallzahl dieser Studie nicht zu beweisen ist.
2. Chirurgisch relevante Gefäßtraumen im Regelfall nicht scharf sondern unregelmäßig begrenzt sind und pathologisch veränderte Gefäße (Arteriosklerose) betreffen.
3. Im klinischen Einsatz mit noch höheren Blutdruckwerten und größeren Gefäßdurchmessern zu rechnen ist.
4. Zu wenig Erfahrungen über das Verhalten des Hämostyptikums bei den in der Gefäßchirurgie häufigen Gerinnungsstörungen durch Antikoagulation vorliegen.

Das dargestellte Modell bietet jedoch eine gute Möglichkeit zur Beurteilung und zum Vergleich von Hämostyptika in extremen Blutungssituationen.

5.5. Resorptionsverhalten und Histologie

Kollagene Hämostyptika unterscheiden sich in ihrem Verhalten auffallend von anderen biokompatiblen Materialien wie Marlex^R oder Gortex^R, die nur eine minimale Gewebereaktion hervorrufen. In der Umgebung dieser inerten Materialien finden sich nur wenige entzündliche Zellen, sie verursachen keine Bildung von Riesenzellen und keine Immunreaktionen des Gewebes.

Im Gegensatz dazu, wird reines, natives Kollagen ausschließlich über ein kaskadenartig arbeitendes, spezifisches System von Kollagenasen abgebaut (48,98). Wird kollagenartiges Material implantiert, muß es zu seinem Abbau zwangsläufig von Granulozyten und Makrophagen infiltriert werden. Beide Zelltypen sind reich an Kollagenasen.

Die zu beobachtende entzündliche Gewebereaktion auf das eingebrachte Hämostyptikum ist daher unabdingbar Voraussetzung für dessen Resorption (4,22,23,38). Dabei kommt es über eine Fibrinblasteneinsprossung zum langsamen Ersatz des Kollagens durch körpereigenes Narbengewebe (123,159).

Die Geschwindigkeit mit der dies geschieht, hängt von zahlreichen Faktoren ab. So wird Kollagenvlies rascher resorbiert als Kollagenpulver (124). Weiterhin beeinflussen Alter und Geschlecht des Organismus, mechanische Irritation, Druck, hormonal-endokrine Effekte, Form, Größe und Menge des eingebrachten Kollagens und dessen Lokalisation die Resorptionsgeschwindigkeit (1,124). Damit bildet die Kollagenresorption einem äußerst komplexen Vorgang (123).

Auch nach dreißig Tagen Beobachtungszeit waren noch variable Mengen des eingebrachten Kollagens nachweisbar. Dies wird auch in anderen Studien beschrieben (23,38), gemeinhin aber nicht als Nachteil empfunden.

Unabhängig von Beobachtungszeitraum und Applikationsort, fanden sich jedoch nie Reste der Fibrinbeschichtung.

Scheele (134) konnte zeigen, daß am Parenchym des Hundes applizierter Fibrinkleber um den fünfzehnten postoperativen

Tag vollständig durch ein zartes, faserreiches Narbengewebe ersetzt ist.

Das Ausmaß der zellulär-geweblichen Reaktion auf den Kleber und der zeitliche Ablauf seiner Elimination hingen dabei vom Volumen des eingebrachten Fibrins, der organspezifischen fibrinolytischen Aktivität und der Reagibilität des angrenzenden Gewebes ab. Dünnschichtig aufgetragener Fibrinkleber war bereits nach einer Woche nur noch abschnittsweise identifizierbar, größtenteils jedoch durch ein vernarbendes Granulationsgewebe ersetzt (15,31,134).

Ähnliche Versuche an Kaninchen, zeigten eine wesentlich längere Verweildauer des Fibrins im Gewebe. Die Ursache dieser unterschiedlichen geweblichen Reaktion dürfte in der beim Hund - wie auch beim Menschen - wesentlich höheren gewebständigen fibrinolytischen Aktivität liegen (134).

Da ein zu rascher Abbau des Fibrins die mechanische Stabilität und die Wirkung von Hämostyptika auf Fibrin-Kollagenbasis gefährden könnte, wird die zusätzliche, lokale Applikation von Fibrinolyseinhibitoren empfohlen (148,151).

Das im Hämostyptikum enthaltene Aprotinin vermag in vitro die Halbwertszeit von Fibrin unter Einwirkung von Plasminogen nahezu beliebig zu verlängern. Da es jedoch andererseits den physiologischen Abbau des Fibrins durch Phagozytose im Gewebe nicht zu beeinflussen vermag, kann die Verweildauer von Fibrin in vivo durch Aprotininzusatz kaum über den fünften Tag nach Applikation hinaus gesteigert werden (106,134).

Wegen der gleichzeitig erfolgenden bindegewebigen Organisation des Hämostyptikums ist dies jedoch für eine sichere, langfristige Hämostase ausreichend.

5.6. Indikationen

Der Versuch, Blutungen aus Parenchymwunden durch einfaches Auftropfen von Fibrinklebergemisch zu stillen, mißlingt zu meist. Dies deshalb, weil das Klebergemisch entweder abgeschwemmt oder bereits polymerisierter Kleber von der Wunde abgehoben wird (91,152,155). Daher wird allgemein die zusätzliche Verwendung eines Kollagenvlieses als Träger für den Fibrinkleber empfohlen (70,126,131).

Die vorliegende experimentelle Studie zeigt, daß hämostyptische Wirkung (Tabelle 8, Tabelle 9, Tabelle 10) und die Belastbarkeit (128) eines mit Gerinnungsfaktoren beschichteten Kollagenvlieses dieser Kombination vergleichbar ist.

Das Hämostyptikum bietet darüber hinaus den Vorteil, in Notfallsituationen sehr rasch verfügbar zu sein. Es entfällt das zeitraubende und umständliche Mischen und Erwärmen der Fibrinkleberkomponenten. Scheele (131) konnte zeigen, daß die erfolgreiche Anwendung von Fibrinkleber und Kollagenvlies ein großes Maß an Übung und Erfahrung erfordert. Demgegenüber ist die Applikation des Hämostyptikums technisch

wesentlich einfacher.

Die Verletzung der Milz ist die häufigste Ursache einer intraabdominellen Blutung beim stumpfen Bauchtrauma (30,87) Dabei wird meist die Splenektomie als Therapie der Wahl angesehen (87,104)

Lange Zeit galt die Entfernung einer traumatisch oder intraoperativ verletzten Milz als risikoarme und für das weitere Leben des Patienten nahezu bedeutungslose chirurgische Maßnahme. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, daß die Splenektomie zu einer erheblichen Störung der Immunabwehr führt. Es kommt zu einem Verlust der splenalen Clearancefunktion, einer Produktionsverminderung von Opsoninen mit nachfolgender Störung der Phagozytose, einem Abfall der IgM-Globuline und einer Regulationsstörung bei den T- und B-Lymphozyten. Dies führt zu einem im Vergleich zur Normalbevölkerung fünfzig bis zweihundertfach höheren Risiko der Entstehung schwerer septischer Krankheitsbilder mit letalem Ausgang. Zudem läßt sich auch eine erhöhte Morbidität und Mortalität an ischämischen kardiovaskulären Erkrankungen nachweisen (55,85,115).

Zur Funktionserhaltung nach Splenektomie wurde längere Zeit die heterotope Autotransplantation von Milzgewebe propagiert. Es herrscht allerdings Uneinigkeit darüber, inwieweit dadurch die Immunkompetenz des Organs erhalten werden kann (115). Zu den organerhaltenden Verfahren der Blutstillung bei Milzverletzungen zählt der von Nath et al entwickelte Infrarot-Kontaktkoagulator (100). Das Prinzip der Infrarot-Kontakt-

koagulation liegt darin, daß das Hämoglobin der Erythrozyten Infrarotlicht absorbiert, die freiwerdende Energie die Erythrozyten verklebt und es dadurch zum Verschluß von kleinen Blutgefäßen kommt. Aufgrund der Hitzeentwicklung entsteht dabei eine Koagulationsnekrose des Milzparenchyms, die noch bis zu achtzig Tagen später nachweisbar ist (6⁵).

Die Brauchbarkeit dieses Verfahrens konnte in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien nachgewiesen werden (6⁷, 178, 179). Insbesondere eignet es sich zur Stillung kleiner, oberflächlicher Blutungen bei Kapselrissen der Milz. Bei tiefgehenden Verletzungen des Parenchyms erwies sich jedoch die Fibrinklebung als überlegen (63).

Die Infrarot-Kontaktkoagulation an der Leber hat den Nachteil eines erhöhten Risikos postoperativer Gallefisteln. Dies wahrscheinlich deshalb, weil die Wundfläche durch den Nekroseschorf nur ungenügend abgedichtet wird. Hier könnte sich die Verwendung eines beschichteten Kollagenvlieses als vorteilhafter erweisen.

In der Gefäßchirurgie liegen die Anwendungsgebiete dieses Hämostyptikums wahrscheinlich in der prophylaktischen Versiegelung insuffizienzgefährdeter bzw. undichter Nahtreihen oder Anastomosen. In Notsituationen jedoch läßt sich damit möglicherweise auch dann noch eine Blutstillung erreichen, wenn andere Methoden versagen.

Unabhängig vom Indikationsbereich, sollte aus Gründen der Sicherheit in allen Fällen die Variante des Hämostyptikums mit der erhöhten Fibrinogenbeschichtung zur Anwendung kommen.

Von Seiten des Herstellers sollte versucht werden, den Fibrinogenanteil des Hämostyptikums noch weiter zu steigern. Theoretische Überlegungen und die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür, daß Wirkung, Zuverlässigkeit und Belastbarkeit dadurch noch zu verbessern sind.

Bis zu seinem breiten, klinischen Einsatz bedarf es jedoch noch weiterer, gründlicher klinischer und experimenteller Untersuchungen.

6. Zusammenfassung

1. Die vorliegende Studie zielte auf:

- a) Die Untersuchung der blutstillenden Wirkung von mit Fibrinogen und Thrombin beschichteten kollagenen Hämostyptika bei experimentellen Gefäß, Leber und Milzverletzungen des Hundes.
- b) Die Beurteilung der Zuverlässigkeit der erzielten Hämostase.
- c) Die Überprüfung der Belastbarkeit der erzielten Hämostase.
- d) Die Erfassung der morphologischen und histologischen Veränderungen die
 - durch die Hämostyptika an Blutgefäßen, Leber und Milz hervorgerufen werden.
 - die Substanzen selbst in einem Beobachtungszeitraum von 14 bzw. 30 Tagen erfahren.

2. Die Ergebnisse der Analyse der blutstillenden Wirkung waren:

- a) An der A. iliaca externa des Hundes konnten longitudinale Arteriotomien von 10 mm Länge zuverlässig durch zirkuläre Umwicklung mit dem Hämostyptikum versorgt werden.
- b) Die blutstillende Wirkung bei Lebertraumen von 9 cm² Fläche war ausreichend und zuverlässig.

- c) Die Versorgung von Milztraumen gleicher Größe bereitete Schwierigkeiten. Wegen ungenügender initialer Hämostase kam es zu Abhebungen des Hämostyptikums und zu komplikationsträchtigen Hohlraumbildungen. Die Fibrinogenkomponente in der Beschichtung wurde erhöht und das Hämostyptikum unter Druck appliziert. Erst dann war auch die Deckung der Milztraumen problemlos und zuverlässig.

3. Die Überprüfung der Belastbarkeit der erzielten Hämostase ergab:

- a) Bei den Gefäßtraumen war die Deckung bei einem pharmakologisch induzierten systolischen Hypertonus von 210 ± 36 mm Hg stabil.
- b) Bei der Erhöhung des Parenchymdrucks der Milz durch temporäre Unterbindung des venösen Abflusses traten bei $16,3 \pm 5,6$ mm Hg intrasplenalem Druck geringfügige Randblutungen im Bereich der Deckung auf.

4. Morphologische und histologische Veränderungen:

- a) Unabhängig vom Applikationsort war das mit den Hämostyptika gedeckte Trauma stets durch starke bindegewebige Adhäsionen mit seiner Umgebung verwachsen.

b) Nie waren Nekrosen oder sonstige pathologische Veränderungen der angrenzenden Gewebe nachweisbar.

Bakterielle Infektionen wurden nicht begünstigt.

c) Die kollagenen Hämostyptika werden unabhängig von deren Beschichtung und vom Ort der Anwendung in einem Zeitraum von ca. 4 Wochen durch ein zellreiches, chronisch vernarbendes Granulationsgewebe resorbiert und bindegewebig organisiert.

Sollte sich auch ihre klinische Anwendung bewähren, könnten beschichtete kollagene Hämostyptika in Zukunft zur sicheren und zuverlässigen Blutstillung in der Chirurgie beitragen.

7. Literaturnachweise

- (1) ABBOTT, M.; AUSTEN, G.:
The effectiveness and mechanism of collagen-induced
hemostasis.
Surgery 78, 723, 1975
- (2) ARBES, H.; BOESCH, P.; LINTNER, F.; SALZER, M.:
First clinical experience with heterologous cancellous
bone grafting combined with the fibrin adhesive system.
Arch Orthop Trauma Surg 98, 183, 1981
- (3) BACH, D.; DISTELMAIER, W.; WEISSBACH, L.:
Animal experiments on reanastomosis of the vas
deferens using fibrin glue.
Urol Res 8, 29, 1980
- (4) BATTISTA, A.:
The reaction of various tissues to implants of a
collagen derivate.
Canad J Res 27, 94, 1949
- (5) BLOB, U.; LINDEN.:
Erfahrungen mit dem Fibrinkleber in der chirurgischen
Zahnheilkunde.
Zahnärztl Prax 33, 18, 1982

- (6) BOESCH, P.; HERTZ, H.; LINTNER, F.; NOWOTNY, R.:
Beschleunigt das Fibrinklebesystem (FKS) die Heilungsvorgänge von Sehnengewebe?
Arch Orthop Trauma Surg 98,305,1981
- (7) BOESCH, P.:
Die Fibrinspongiosaplastik. Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrung.
Wien Klin Wochenschr 93, 1, 1982
- (8) BORNEMISZA, G.; LAD'ANYI, J.; MIK'Ó, I.:
Experimental dermatoplasty of skin defects with an absorbable bioplastic preparation.
Poli Med 9, 209, 1979
- (9) BORST, HG.; HAVERICH, A.; WALTERBUSCH, G.; MAATZ, W.:
Fibrin adhesive: an important hemostatic adjunct in cardiovascular operations.
J Thorac Cardiovasc Surg 84, 548, 1982
- (10) BRANDS, W.; MENNICKEN, C.; BECK, M.:
Preservation of the ruptured spleen by gluing with highly concentrated human fibrinogen: experimental and clinical results.
World J Surg 6, 366, 1982
- (11) BRANDS, W.; BECK, M.; JOPPICH, J.:
Fibrinklebung experimenteller Milzverletzungen
In: Fibrinklebung in Orthopädie und Traumatologie
4. Heidelberger Orthopädie-Symposium.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1982

- (12) BRANDS, W.; JOPPICH, I.; LOCHBUEHLER, H.:
Anwendung von hochkonzentriertem Human-Fibrinogen
in der Kinderchirurgie - ein neues Therapieprinzip.
Z Kinderchir 35, 159, 1982
- (13) BRANDS, W.; BECK, M.; RAUTE-KREINSEN, U.:
Gewebeklebung der rupturierten Milz mit hochkonzentriertem Human-Fibrinogen.
Z Kinderchir 32, 341, 1981
- (14) BRAUN, F.; HENNING, K.; HOLLE, J.; KOVAC, W.;
RAUCHENWALD, K.:
Erfahrungen mit einem biologischen Klebesystem bei
Versorgung von Nierenparenchymwunden.
Zentralbl Chir 102, 1235, 1977
- (15) BRAUN, F.; HOLLE, W.; KNAPP, W.; KOVAC, R.; PESSL, H.P.:
Immunologische und histologische Untersuchungen bei
der Gewebeklebung mit heterologem, hochkonzentriertem
Fibrinogen.
Wien Klin Wschr 87, 815, 1975
- (16) BRUHN, H.D.; CHRISTOPHERS, E.; POHL, I.; SCHOEL, G.:
Regulation der Fibroblastenproliferation durch
Fibrinogen/Fibrin, Fibronectin und Factor XIII in:
Fibrinogen, Fibrin und Fibrinkleber, S. 217
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1980

- (17) BRUNNER, F .:
Histological findings in sutured and fibrin-glued
microvascular anastomosis.
Arch Otorhinolaryngol 240, 311, 1984
- (18) BURNINGTON, J.:
Surgical repair of a ruptured spleen in children.
Arch Surg 112, 417, 1977
- (19) BUSCH, D.W.H.; V.GRÄFE, C.;H.; HUTELAND, C.,W.;
LINK, H.F.; RUDOLPHI, K.A.:
Encyclopädisches Wörterbuch der medizinischen Wissen-
schaften.
J.W. Boike-Verlag, Berlin 1831
- (20) BUSCH, H.B.; VON EISENHART-ROTHE, B.; SASSE, U.K.:
Hepatitis B und Blutübertragungen.
Infusionstherapie 1, 633, 1973
- (21) CALNE, R.; WOLLS, F.; FARTY, I.:
Twenty-six cases of liver trauma.
Br J Surg 69,315,1982
- (22) CHAVAPIL, M.:
The fate of natural tissue prosthesis.
Willians, W.: Biocompatibility, Vol.1:
Fundamental Aspects of Biocompatibility
CRC Press, London 1980

- (23) CHAVAPIL, M.; HOLUŠA, R.:
Experimental experiences with the collagen sponge
as hemostaticum and tampon.
J Biomed Mater Res 2, 245, 1968
- (24) CIOFFIRE, W.; SCHEIN, C.J.; GLIEDMANN, A.:
Splenic injury during abdominal surgery.
Arch Surg 111, 167, 1976
- (25) CRONKITE, E.; LOZNER, E.; DEEVER, I.:
Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting.
JAMA 124, 976, 1944
- (26) DAI, ZB.:
Application of fibrin kleber in animal experiments
and clinical practice.
Chung Hua Wai Ko Tsa Chih 21, 407, 1983
- (27) DANFORTH, DN.; THORBJARNARSON, B.:
Incidental splenectomy.
Ann Surg 150, 124, 1976
- (28) DAUM, R.; ROTH, H.:
Technische Besonderheiten bei der Milzresektion.
Z Kinderchir 38, 296, 1983
- (29) DEYERLING, W.; HAVERICH, A.; POTEL, J.; HETZER, R.:
A suspension of fibrin glue and antibiotic for local
treatment of mycotic aneurysms in endocarditis - an
experimental study.
Thorac Cardiovasc Surg 32, 369, 1984

- (30) DICKERMAN, R.; CUNN, E.:
Splenic, pancreatic and hepatic injuries.
Surg Clin North Am 61, 3, 1981
- (31) DINGES, H.P.; REDL, H.; KUDERUA, H.; MATRAS, H.:
Histologie der Fibrinklebung.
Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir 3, 29, 1979
- (32) DRESDALE, A.; ROSE, EA.; JEEVANANDAM, V.; REEMTSMA, K.;
BOWMAN, FO.:
Preparation of fibrin glue from single-donor
fresh-frozen plasma.
Surgery 97, 750 1985
- (33) DUSPIVA, W.:
Neue Erkenntnisse zur Anastomosierung durchtrennter
peripherer Nerven.
Fortschr Med. 96, 2214, 16 Nov 1978
- (34) EDER, M.; GEDIK, P.:
Adhäsionen
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der
Pathologischen Anatomie
Dreißigste Auflage, S. 135
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1977

- (35) EDER, M.; GEDIK, P.:
Entzündung der Milz
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie.
30. Auflage, S. 389
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1977
- (36) EDINGER, D.; HEINE, WD.; MUEHLING, J.; SCHROEDER, F.;
WILL, O.:
Wound closure with a fibrin tissue adhesive.
Int J Oral Surg 10, 193, 1981
- (37) EENDING, S.; MOORE, E.:
Recent experience with trauma of the liver.
Surg Gynecol Obstet 61, 3, 1980
- (38) ELLIS, D.:
Collagen implant, an early assessment.
J Oto Laryngol 13, 267, 1984
- (39) EIDE, E.; JURGEIT, H.:
Die Anwendung des Fibrinklebers bei der ausgeprägten Dupuytren'schen Kontraktur.
Handchir Mikrochir Plast Chir 17, 145, 1985
- (40) EULENBURG, A.:
Real - Encyclopädie der gesamten Heilkunde
4. Auflage, S. 708
Verlag Urban und Schwarzenberg, Berlin, Wien 1907

- (41) FELICIANO, D.; MALTOX, M.; JORDAN, G.:
Intra-abdominal packing for control of hepatic
hemorrhage: A reappraisal
J Trauma 21, 285, 1981
- (42) FERIZ, H.:
Experiments with tampons and membranes made of
collagen.
Surgery 8, 654, 1940
- (43) FETTIG, O.; HEILMANN, R.:
Fibrinklebung bei vorzeitigem Blasensprung.
Z Geburtshilfe Perinatol 185, 94, 1981
- (44) FRUEHWALD, H.; DINGES, HP.:
Zum liquordichten Verschluss von Duradefekten mittels
Klebetechnik. Eine vergleichende experimentelle Studie.
Laryngol Rhinol Otol (Stuttgart) 58, 404, 1979
- (45) FORTH, W.; HENSCHLER, D.; RUMMEL, W.:
Pharmakologie und Toxikologie, 3. Auflage, S. 478
Bibliographisches Institut, Mannheim, Wien, Zürich 1977
- (46) GALLO, R.C.; SHEARER, G.M.; KAPLAN, M.; HAYNES, B.F.;
PALKER, T.J.; REDFIELD, R.; OLESKE, I.; SAFAI, B.;
WHITE, G.; FORSTER, P.; MARKHARN, P.D.:
Frequent detection and isolation of cytopathic
retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS
and at risk for AIDS.
Science 224, 500, 1984

- (47) GAY, S.:
The immunology of collagen.
Monogr Pathol 24, 120, 1983
- (48) GERALD, S.; LAZARUS, I.; BROWN, R.:
Degradation of collagen by a human granulocyte
collagenolytic system.
J Clin Invest 47, 2688, 1978
- (49) GIOUD, M.:
Antibodies to native typ I and II collagens detected
by ELISA in rheumatoid arthritis and systemic lupus
erythematosus.
Coll Relat Res 2, 557, 1982
- (50) GREY, E.C.:
Surg Gyn Obstet 12, 452, 1915
- (51) GROSS, R.; SCHÖLMRICH, P.:
Methoden der Druckmessung bei Pfortaderhochdruck
Lehrbuch der Inneren Medizin
6. Auflage, S. 737
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1982
- (52) HAERTING, F.; MELLIN, KB.:
Tierexperimentelle Erfahrungen mit dem Fibrinkleber
in der Bindehaut- und Sklerachirurgie.
Klin Monatsbl Augenheilkd 179, 23, 1981

- (53) HAIT, M; BATTISTA, A.; STARK, L.:
Microcrystalline collagen as a biologic dressing,
vascular prosthesis and hemostatic agent.
Surg Forum 20, 51, 1969
- (54) HAMMERLE, CP.; JACOB, RP.:
Chondral and osteochondral fractures after luxation
of the patella and their treatment.
Arch Orthop Trauma Surg 97, 207, 1980
- (55) HARDER, F.; KLCO, L.; TONDELLI, P.:
Komplikationen nach Splenektomie.
Therapiewoche 29, 853, 1979
- (56) HARTEL, W.:
Lungenparenchymabdichtung mit Hilfe von Fibrinkleber
nach Lungenresektionen.
Med Welt 32, 1749, 1981
- (57) HAUSMANN, P.; MERGARD, U.; KÖHNLEIN, E.:
Zur Wirkung verschiedener Hämostyptika.
Fortschr Med 92, 579, 1974
- (58) HAVERICH, A.; WALTERBUSCH, G.; BORST, HG.:
The use of fibrin glue for sealing vascular prosthesis
of high porosity.
Thorac Cardiovasc Surg 29, 252, 1981
- (59) HEDELIN, H:
Fibrin occlusion of fistulas postoperatively.
Surg Gynec Obstet 154, 366, 1982

- (60) HEIDECHE, CD.; HEBELER, W.; STEMBERGER, A.; SPILKER.:
Experimentelle Untersuchungen von Enterotomien des
Rattenileums nach Applikation von physiologischen
Plasmafraktionen.
Zentralbl Chir 105, 586, 1980
- (61) HEINE, W.P.; BRAUN, A.; EDINGER, D.:
Gewebliche Abwehrreaktionen auf das Fibrinklebesystem.
Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie.
4. Heidelberger Orthopädie-Symposium.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1982
- (62) HENNING, K.; RAUCHENWALD, K.; URLESBERGER, H.:
Anwendung eines Fibrinklebers in der Nierentraumatologie.
Helv Chir Acta 44, 329, 1977
- (63) HOELLERL, G.:
Versorgung der verletzten Milz mittels Fibrinklebung,
Infrarot-Kontaktkoagulation und Laser-Koagulation.
Eine experimentelle Studie.
Fortschr Med 102, 953, 1984
- (64) HORMONCHEMIE, München: Tachocomp
Informationsbroschüre des Herstellers von Tachocomp
- (65) HORMONCHEMIE, München: Tachotop
Lokales Hämostyptikum und Wundauflage aus nativen
Kollagenfibrillen.
Informationsheft des Herstellers von Tachotop

- (66) HUTH, C.; SEYBOLD-EPTING, W.; HOFFMEISTER, HE.:
Local hemostasis with fibrin glue after intracardiac
repair of tetralogy of Fallot and transposition of
the great arteries.
Thorac Cardiovasc Surg 31, 142, 1983
- (67) IKOSSI-O'CONNOR, MG.; AMBRUS, JL.; RAO, U.:
The role of fibrin adhesive in vascular surgery.
J Surg Oncol 23, 152, 1983
- (69) ITZCHAK, Y.; MORTON, G.; GLICKMAN; GOTTSCHALK, A.;
LANGE, R.; DOWNING, E.:
Hemodynamic and morphologic evaluation of the spleen
after splenic vein ligation in the dog.
Investigative Radiology 13, 155, 1978
- (70) JAKOB, H.; CAMPBELL, C.; STEMBERGER, A.; WRIEDT-LÜBBE, I;
BLÜMEL, G.; REPLOGLE, R.:
Combined application of heterologous collagen and
fibrin sealant for liver injuries.
J Surg Res 36, 571, 1984

- (71) JANKULOSKI, A.:
Humani fibrinski lepljivi sistem-Tissucol u
operativnoj medicini.
Vojnosanit Pragl 42, 44, 1985
- (72) JESSEN, C.; SHARMA, P.:
Use of fibrin glue in thoracic surgery.
Ann Thorac Surg 39, 521, 1985
- (73) KALTHAGEN, B.:
In vitro studies on the effect of dissolved and undissolved
heterologous collagen sponge on human thrombocytes.
Z Orthop 122, 677, 1984
- (74) KESSLER, B.; ZIMMERMANN, RE.:
Gewebekleber unter besonderer Berücksichtigung der
Fibrinklebung.
Langenbecks Arch Chir 355, 485, 1981
- (75) KLEIN, F.:
Control of upper GI-bleeding with a microcrystalline
collagen hemostat.
Dig Dis Sci 27, 981, 1982
- (76) KLETTERER, G.; MATRAS, H.; DINGES, HP.:
Zur partiellen Klebung von Mikrogefäßanastomosen im
intrakraniellen Bereich.
Wien Klin Wschr 90, 415, 1978
- (77) KNAPP, T.; VISTNES, L.:
The augmentation of soft tissue with injectable collagen.
Clin Plat Surg 12, 221, 1985

- (78) KOEVEKER, G.:
Clinical application of fibrin glue in cardiovascular surgery.
Thorac Cardiovasc Surg 30, 228, 1982
- (79) KOEVEKER, G.; DE VIVIE, ER.; HELLBERG, KD.:
Clinical experience with fibrin glue in cardiac surgery.
Thorac Cardiovasc Surg 29, 287, 1981
- (80) KÖHNLEIN, H.E.; MERGARD, V.:
Experimentelle Testung lokaler Hämostyptika.
Chirurg 43, 378, 1972
- (81) KRAM, HG.; SHOEMAKER, WC.; HINO, ST.; HARLEY, DP.:
Splenic salvage using biologic glue.
Arch Surg 119, 1309, 1984
- (82) KUBO, S.:
Clinical studies on topical hemostat Avitene in urological surgery.
Hinyokika kyo 30, 131, 1984
- (83) LAMBRECHT, W.; ALBRECHT, S.; STERN, M.:
Organerhaltende Milzchirurgie im Kindesalter.
Langenbecks Arch Chir 363, 261, 1985

- (84) LAUTERJUNG, K.L.; NATH, G.; HEBERER, G.:
Blutstillung mit einem neuen Infrarot-Saphir
Coagulator (TSC-81)
- (85) LEONHARD, A.; GIEBINK, G.; BAESEL, T.; KRINIT, T.:
The overwhelming postsplenectomy sepsis problem.
World J Surg 4, 423, 1980
- (86) LEVESQUE, M.J.; GROOM, A.C.:
Blood flow distribution within the spleen distended
by perfusion at high venous pressure.
J Lab Clin Med 96, 606, 1980
- (87) LEWIS, R.; KRUPSKI, C.; TRUNKEY, D.:
Abdominal Injuries
In: Way, L.:
Current surgical diagnosis and treatment.
7th ed., S. 198
Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1985
- (88) LÖFFLER, G.; PETRIDES, P.; WEISS, L.; HARPER, H.:
Die einzelnen Vorgänge bei der Blutstillung.
In: Löffler, G.: Physiologische Chemie
2. Auflage, S 752
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1979
- (89) MADSEN, FF.; HEIN, O.:
Duraplastik med tokomponentenkleber ved rinolikvor'e.
Ugeskr Laeger 144, 2009, 1982

- (90) MARCZEIL, A.; DUFEK, H.; HOLD, H.:
Erfahrungen bei der Blutstillung mittels Fibrinkleber
in der Abdominalchirurgie.
Wien Klin Wochenschr 92, 807, 1980
- (91) MATRAS, H.:
Fibrin seal: The state of the art.
J Oral Maxillofac Surg 43, 605, 1985
- (92) MATRAS, H.; JESCH, W.; WATZEK, K.; DINGES, HP.:
Zur Anwendung der "Fibrinklebung" in der Mund-, Kiefer-
und Gesichtschirurgie.
Oester Z Stomatol 75, 433, 1978
- (93) MATRAS, H.; DINGES, H.; LASSMANN, H.; MAMOLI, B.:
Zur nahtlosen interfaszikulären Nerventransplantation
im Tierexperiment.
Wien Med Wschr 517, 1972
- (94) MC DOUGLAS, J.S.; MARTIN, L.S.; MOZEN, C.M.;
HELDEBRANDT, C.M.; EVAH, B.L.:
Thermal inactivation of the acquired immunodeficiency
syndrom virus, human T-lymphotrophic virus III/
lymphadenopathy-associated virus, with special
reference to antihemophilic factor.
J Clin Investig 76, 875, 1985

- (95) MENGES, H.W.; BRANDS, U.; PFIESTER, P.:
Experimentelle und klinische Erfahrung mit einem
humanen Fibrinklebesystem in der Gefäßchirurgie.
Langenbeck Arch Chir 361, 716, 1985
- (96) MEYERMANN, R.; AHYAI, A.; PINI, C.:
Mikrochirurgische Gefäßnähte unter Verwendung des
sogenannten Fibrinklebers.
Handchir Mikrochir Plast Chir 14, 94, 1982
- (97) MILLER, D.; BERNSTEIN, I.:
Hepatic trauma: A review of 56 consecutively treated
patients.
Arch Surg 115, 175, 1980
- (98) MORGENSTERN, L.:
Microcrystalline collagen used in experimental
splenic injuries.
Arch Surg 109, 44, 1974
- (99) MÜLLER, R.; WILLENS, H.; K.W.; SIPOS, S.; HÖPKEN, W.:
Epidemiologie und Prognose der Hepatitis
non-A non-B
Dtsch Med Wschr 104, 1971, 1979
- (100) NATH, G.; KREITMEIR, A.; KIEFHABER, P.; MORITZ, K.:
Neue Infrarot - Koagulationsmethode.
Verhandlungsband des 9. Kongresses der Deutschen
Gesellschaft für Gastroenterologie. München 1976.
Perimed Verlag, Erlangen 1977

- (101) NICKEL, R.; SCHUMMER, A.; SEIFERLE, E.:
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere
Band I, II, 4. Auflage, S. 197, S. 480
P. Pany - Verlag, Berlin, Hamburg, 1979
- (102) NOCKEMANN, P.:
Die chirurgische Naht, 3. Auflage, S. 177
Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1980
- (103) OKA, H.; HARRISON, RC.; BURHENNE, HJ.:
Effect of biologic glue on the leakage rate of
experimental rectal anastomoses.
Am J Surg 143, 561, 1982
- (104) OLSEN, W.; BEUVDON, D.:
Surgical injury to the spleen.
Surg Gynecol Obstst 130, 57, 1970
- (105) PANIS, R.; SCHEELE, J.:
Hepatitisrisiko bei der Fibrinklebung in der HNO-
Chirurgie.
Laryngol Rhinol Otol 60,367, 1981
- (106) PFLUEGER, H.; REDL, H.:
Abbau von Fibrinkleber in vivo und in vitro
(Versuche an der Ratte).
Z Urol Nephrol 75, 25, 1982

- (107) PIECHOTTA, FU.; FLEMMING, I.:
The maximization of wound healing with fibrin glue.
Aesthetic Plast Surg 7, 81, 1983
- (108) PINI PRATO, GP.; CORTELLINI, P.; CLAUSER, C;
GUAZZINI, S.:
Basi biologiche della sintesi tissutale con colla di
fibrina umana.
Minerva Stomatol 32, 903, 1983
- (109) POINTNER, R.; VILLINGER, R.:
Vorbeugung der intraperitonealen Nahtinsuffizienz
durch Einsatz von Fibrinkleber.
Zentralbl Chir 109, 1146, 1984
- (110) PRIMBS, P.; KLEINE, MW.; SCHREIBER, M.:
Sigmamyotomie als präventiv-chirurgische Maßnahme.
Stenosierende Sigmadivertikulose und Anwendung des
Fibrinkleber-Systems.
Fortschr Med 98, 649, 1980
- (111) RAPAPORT, M.:
Granuloma annulare caused by injectable collagen.
Arch Dermatol 120, 837, 1984
- (112) RAUCHENWALD, K.; HENNING, K.; URLESBERGER, H.:
Humanfibrinklebung bei Nephrotomie.
Helv Chir Acta 45, 283, 1978

- (113) RENDL, KH.; WALDSTEIN, N.; WACLAWICZEK, HW.:
Die Intimafixation mit Fibrinkleber im Tierexperiment.
Vasa 12, 25, 1983
- (114) ROUSOU, JA.; ENGELMANN, RM.; BREYER, RH.:
Fibrin glue: an effective hemostatic agent for
nonsuturable intraoperative bleeding.
Ann Thorac Surg 38, 409, 1984
- (115) ROTH, H.; DAUM, R.; BOLKENIUS, M.:
Partielle Milzresektion mit Fibrinklebung. - Eine
Alternative zur Splenektomie und Autotransplantation.
Z Kinderchir 35, 153, 1982
- (116) ROUSOU, I.; ENGELMANN, R., BREYER, R.:
Fibrin glue: an effective hemostatic agent for
nonsuturable intraoperative bleeding.
Ann Thorac Surg 38, 409, 1984
- (117) RUSH, D.; BIVINS, A.:
The Avitene sandwich method for handling hemostatic
agents.
Surg Gynecol Obstet 154, 729, 1982
- (118) SAGGAU, W.; HATIPOGLU, O.; MITTMAN, U.; SPAET, J.;
STORCH, HH.; SCHMITZ, W.; WURSTER, K.:
Tissue glue for sealing plastic valves and bioprotheses
in the canine aorta.
Scand J Thorac Cardiovasc Surg 16, 129, 1982

- (119) SALMAN, J.R.; GRIFFIN, P.J.A.:
Fine needle intrarenal manometry: A new test for
rejection in cyclosporin - treated recipients of
kidney transplants.
Lancet 11, 709, 1983
- (120) SEGERER, H.; RICHTER, K.; SCHEELE, J.:
Fibrinpleurodese eines beidseitigen Spannungs-
pneumothorax bei Mucoviscidose.
Klin Pediatr 196, 44, 1984
- (121) SHERMAN, R.:
Perspectives in management of trauma to the spleen.
J Trauma 20, 1, 1980
- (122) SIEGLE, M.; BRACHMANN, F.:
Die Behandlung blutungsgefährdeter Patienten mit
Hilfe der Fibrinklebung.
SSO 90, 208, 1980
- (123) SILVERSTEIN, M.:
Experimental and clinical experiences with collagen
fleece as a hemostyptic agent.
J Trauma 21, 388, 1981
- (124) SILVERSTEIN, M.; KEOWN, K.; OWEN, J.; CHAVAPIL, M.:
Collagen fibers as a fleece hemostatic agent.
J Trauma 20, 688, 1980

- (125) SINIGAGLIA, F.:

Thrombin increases the adhesion of washed human platelets to collagen.

B J Hematol 59, 587, 1985

- (126) SPÄNGLER, H.; BRAUN, F.; HOLLE, I.; MORITZ, E.;
WOLNER, E.:

Die lokale Anwendung von Fibrinogen und Kollagen zur Blutstillung in der Herzchirurgie.

Wien Med Wschr 7, 86, 1976

- (127) SPÄNGLER, H.; HOLLE, I.; MORITZ, E.; WOLNER, E.;
BRAUN, F.:

Experimentelle Untersuchungen und erste klinische Erfahrungen über die lokale Blutstillung mittels hochkonzentriertem Fibrin.

Österr Ges Chir 4, 605, 1975

- (128) SPILKER, G.; TÜRK, R.; SCHNAPKA, G.; STEMBERGER, A.;
ERHARDT, W.; BLÜMEL, G.:

Klebung experimenteller Milzverletzungen,
Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie,
4. Heidelberger Orthopädie-Symposium.

Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1982

- (129) SPIRE, B.; DORMONT, D.; BARRE-SINOUSSE, F.;
MOUNTAGNIER, L.; CHERMAN, J.C.:
Inaktivierung von lymphadenopathie - assoziiertem Virus
durch Hitze, Gammastrahlung und ultraviolette Strahlung.
Lancet 1, 188, 1985
- (130) SUGG, U.:
Risiko der Hepatitisübertragung durch humanen
Fibrinkleber.
Dtsch Med Wschr 110, 1161, 1985
- (131) SCHEELE, J.; GENTSCH, HH.; MATTESON, E.:
Splenic repair by fibrin tissue adhesive and collagen
fleece.
Surgery 95, 6, 1984
- (132) SCHEELE, J.:
Clinical experiences with fibrin adhesion in
parenchymatous organs in the epigastric region.
Akt Chir 17, 153, 1982
- (133) SCHEELE, J.:
Hepatitisrisiko der Fibrinklebung in der
Allgemeinchirurgie.
Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie.
4. Heidelberger Orthopädie-Symposium, S. 268
Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York 1982

- (134) SCHEELE, J.; PESCH, H.I.:
Morphologische Aspekte des Fibrinkleberabbaus im
Tierexperiment.
Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie,
4. Heidelberger Orthopädie-Symposium, S. 180.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1982
- (135) SCHEELE, J.; GENTSCH, HH.; HOFFMANN, W.; PESCH, HJ.:
Anastomosentechnik an der Trachea.
Tierexperimentelle Untersuchungen.
Laryngol Rhinol Otol 61, 107, 1982
- (136) SCHEELE, J.:
Erste klinische Erfahrungen mit der Fibrinklebung
bei traumatischer und intraoperativer Milzverletzung.
Chirurg 52, 531, 1981
- (137) SCHEELE, J.:
Wundversorgung an parenchymatösen Oberbauchorganen
mit Fibrinkleber und Kollagenvlies.
Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie,
4. Heidelberger Orthopädie-Symposium.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1981
- (138) SCHEELE, J.; HEINZ, J.; PESCH, HJ.:
Fibrinklebung an parenchymatösen Oberbauchorganen.
Tierexperimentelle Untersuchungen.
Langenbecks Arch Chir 354, 245, 1981

- (139) SCHEELE, J.; HERZOG, J.; MUEHE, E.:
Anastomosensicherung am Verdauungstrakt mit
Fibrinkleber. Nahttechnische Grundlagen,
experimentelle Befunde, klinische Erfahrungen.
Zentralbl Chir 103, 1325, 1978
- (140) SCHEELE, J.; MUEHE, E.; WOPFNER, F.:
Fibrinklebung. Eine neue Behandlungsmethode beim
persistierenden und rezidivierenden Spontanpneumothorax.
Chirurg 49, 236, 1978
- (141) SCHEUNERT, A.; TRAUTMANN, A.:
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie.
6. Auflage, S. 480, S. 570
P. Parey-Verlag, Berlin, Hamburg, 1976
- (142) SCHMIDT, R.F.; THEWS, G.:
Blutstillung und Blutgerinnung.
Schmidt R.F.: Physiologie des Menschen.
20. Auflage, S. 377
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1980
- (143) SCHOENFELD, R.:
Fibrinkleber zur Verhinderung von Hämatomen nach
rhinochirurgischen Eingriffen.
HNO 33, 156, 1985
- (144) SCHWÄNDT, K.:
Unsere Erfahrungen mit Kollagentampon.
Zbl Chir 78, 113, 1953

- (145) SCHWARTZ, S.; KAPLAN, E.L.:
Small intestinal obstruction
Schwartz, S.J.: Principles of Surgery,
3rd ed., S. 1052
Mc Gram-Hill Book Company, New York 1979
- (146) SIEDENTOP, KH.; HARRIS, DM.; LOEWY, A.:
Experimental use of fibrin tissue adhesive in middle
ear surgery.
Laryngoscope 93, 1310, 1983
- (147) STAINDL, O.:
Fibrinkleber in der Dermato-Chirurgie.
Z Hautkr 57, 721, 1982
- (148) STAINDL, O.; GALVAN, G.; MACHER, M.:
The influence of fibrin stabilization and fibrinolyses
on the fibrin-adhesive system. A clinical study
using radioactively marked fibrinogen as a tracer.
Arch Otorhinolaryngol 233, 105, 1981
- (149) STANGE, K.; HENNING, H.I.:
Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik.
2. Auflage.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1966

(150) STARK, I.:

Experience with fibrin seal (Tisseal) in operations
for congenital heart defects.

Ann Thorac Surg 38, 411, 1984

(151) STEMBERGER, A.; BLUEMEL, G.:

Fibrinogen-fibrin conversion and inhibition of
fibrinolysis.

Thorac Cardiovasc Surg 30, 209, 1982

(152) STEMBERGER, A.; FRITSCH, H.; HAAS, S.; IPPISCH, A.;
WEIDRINGER, I.; BLÜMEL, G.:

Kollagene Wundauflagen als Träger der Fibrinklebung;
Mikrozirkulation und Prostaglandinstoffwechsel.

Interaktion von Blutgerinnung und Fibrinolyse mit
anderen proteolytischen Enzymsystemen.

Neues über Fibrinogen, Fibrin und Fibrinkleber, S.281

F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1982

(153) STEMBERGER, A.; FRITSCH, H.M.; HAAS, S.; SPILKER, G.;
WRIEDT-LÜBBE, I.; BLÜMEL, G.:

Biochemische und experimentelle Aspekte der Gewebe-
versiegelung mit Fibrinogen und Kollagen.

Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie.

4. Heidelberger Orthopädie-Symposium

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1981

- (154) STEMBERGER, A.; IILEK, K.; HÖRMANN, H.; BLÜMEL, G.:
Fibrinogen-collagen interactions.
Thrombos Haemostas 38, 191, 1977
- (155) STEMERMAN, A.:
Fibrinogenkonzentration und Kollagenschwämme zur
Gewebeklebung.
Med Welt 29, 720, 1978
- (156) STENZL, W.; RIGLER, B.; TSCHELIESSNIGG, KH.; BEITZKE, A
METZLER, H.:
Treatment of postsurgical chylothorax with fibrin glue.
Thorac Cardiovasc Surg 31, 35, 1983
- (157) STENZL, W.; HOEFLER, H.; TSCHELIESSNIGG, KH.; HERMANN,
HOELLERL, G.; DACAR, D.:
Blutstillung an der Leber durch Gewebeklebung - Vergleich
zweier Mehrkomponentenkleber.
Zentralbl Chir 107, 1557, 1982
- (158) STRAEHLER-POHL, HL.; KOCH, U.:
Verschluss von Rezidivperforationen des Trommelfelles
mit cialit-konservierter Faszie und humanem Fibrinkleber.
Laryngol Rhinol Otol (Stuttgart) 60, 109, 1981
- (159) TAKEDA, U.:
Laboratory studies of collagen wound dressing (CAS).
Part.I: Experimental use on skin excisions and burns.
J Dermatol (Tokyo) 101, 475, 1983

- (160) TAKEDA, U.:
Teratological studies on collagen wound dressing
(CAS) in mice.
J Toxicol Sci 7 Suppl 2, 57, 1982
- (161) TARLOV, I.; BENJAMIN, B.:
Plasma clot and Söltz suture of nerves.
Surg Gyn Obstet 76, 366, 1943
- (162) THETTER, O.:
Fibrin adhesive and its application in thoracic surgery.
Thorac Cardiovasc Surg 29, 290, 1981
- (163) TUERK, R.; WEIDRINGER, JW.; HARTEL, W.; BLUEMEL, G.:
Closure of lung leaks by fibrin gluing. Experimental
investigations and clinical experience.
Thorac Cardiovasc Surg 31, 185, 1983
- (164) TUERK, R.; WEIDRINGER, JW.; WRIEDT-LUEBBE, I.; BLUEMEL, G.:
Verschluss von Pleura-Lungen-Laesionen mittels Fibrin-
klebung. Experimentelle Untersuchungen.
Zentralbl Chir 107, 1016, 1982
- (165) VECSEY, D.:
Erfahrungen bei der Adenomektomie mit Humanfibrinkleber.
Z Urol Nephrol 74, 661, 1981

- (166) VENTURA, R.; TORRI, G.; CAMPARI, A.; GIANDOMENICO, A.;
PERETTI, G.:
Experimental suture of the peripheral nerves with
"fibrin glue".
Ital J Orthop Traumatol 6, 407, 1980
- (167) WAAG, KL.; IOPPICH, L.; MANEGOLD, BC.; DEL SOLAR, E.:
Endoskopischer Verschluss Ösophago-trachealer
Fisteln.
Z Kinderchir Suppl 27, 93, 1979
- (168) WAAG, KL.; IOPPICH, L.; MANEGOLD, BC.:
Zur endoskopischen Verklebung der Ösophago-trachealen
Recidiv-Fisteln nach Ösophagusatresie.
Z Kinderchir 17, 24, 1975
- (169) WAGNER, E.; PICHLMAYER, R.; WONIGEIT, K.;
KIEMPNAUER, I.; BUNZENDAHL, H.; LACHART, W.:
Differentiation between rejection and cyclosporin
in human renal allografts.
Transplant Proc 15, 489, 1983
- (170) WALT, A.:
The mythology of hepatic trauma- or Babel revisited.
Am J Surg 12, 177, 1978

- (171) WALTERBUSCH, G.; HAVERICH, A.; BORST, HG.:
Clinical experience with fibrin glue for local
bleeding control and sealing of vascular prostheses.
Thorac Cardiovasc Surg 30, 234, 1982
- (172) WAY, L.W.:
Complications of hepatic resection,
current surgical diagnosis and treatment
7th ed., S. 458
Lange Medical Publications, Los Altos, California,
USA, 1985
- (173) WAY, L.W.:
Intra abdominal abscesses
current surgical diagnosis and treatment
7th ed., S. 405
Lange Medical Publications, Los Altos, California,
USA, 1985
- (174) WELTER, H.F.; SEIFERT, I.; NATH, G.; WELTER, G.;
BRENDL, W.:
Blutstillung an parenchymatösen Organen mittels
Infrarot-Kontakt-Koagulator.
Kongreßband der 20. Tagung der österr. Ges.
für Chirurgie, S. 516
Demeter, Gräfelfing 1979

- (175) WELTER, H.F.; SEIFERT, I.; NATH, G.; KREITMAIR, A.;
BRENDL, W.:
Blutstillung an Leber, Lunge und Milz mittels
Infrarotkontaktkoagulator.
Zentralbl Chir 104, 811, 1979
- (176) WOLNER, E.:
Die Fibrinklebung in der Chirurgie.
Wien Klin Wochenschr 94, 181, 1982
- (177) WILL, R.:
Wundversiegelung und Koagulumstabilisierung durch
Human-Fibrinkleber in der Kieferchirurgie.
Dtsch Zahnärztl Z 36, 74, 1981
- (178) WILNER, G.D.; NOSSEL, H.L.; LE ROY, E.C.:
Activation of hageman factor by collagen.
J Clin Invest 47, 2608, 1968
- (179) WIESMANN, E.:
Staphylokokken und Corynebakterien
Wiesmann E.: Medizinische Mikrobiologie,
5. Auflage, S. 110, 126
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1982
- (180) WITHRINGTON, P.G.; RICHARDSON, P.D.; DAVIES, B.N.:
Erythrocyte uptake by the dog's spleen during splenic
venous pressure elevation.
Pflügers Arch 388, 37, 1980

- (181) YOUNG, F.; FAVATA, B.:
"Suture" of wounds by plasma-thrombin adhesion
War Med G 80 - 85, 1944
- (182) YOUNG, J.; MEDAWAR, P.:
Fibrin suture of peripheral nerves.
Lancet II, 126, 1940
- (183) ZERKOWSKI, HR.; ROHM, N.; REIDEMEISTER, JC.:
Neues Behandlungskonzept des tumorbedingten
Chylothorax unter Anwendung von Fibrinkleber.
Fallbericht.
Chirurg 54, 335, 1983
- (184) ZUCKER, M.B.; BORELLI, I.:
Platelet clumping by connective tissue suspensions
and by collagen.
Proc Soc Exp Biol 109, 779, 1962

LEBENS LAUF:

Am 12. Juli 1954 wurde ich als Sohn des Handwerkermeisters Gustav Schelling und der Schneiderin Charlotte Schelling, geborene Facchio, in München geboren.

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1961 - 1968 | Hauptschule Waldperlach, München |
| 1968 - 1972 | Städtische Fridjof-Nansen Realschule,
München |
| 1972 - 1975 | Wittelsbacher-Gymnasium, München
Abitur am 21. Juni 1975 |
| Oktober 1975 -
Januar 1977 | Ableistung der Dienstpflicht |
| Februar 1977 -
Oktober 1978 | Krankenpflegepraktikum und Krankenpflege-
helfertätigkeit am Städt. Krankenhaus
München-Schwabing und am Klinikum Rechts
der Isar (Unfallchirurgie und Anaesthesie/
Intensivmedizin) |
| Oktober 1978 -
März 1980 | Studium der Pharmazie, Chemie und Sport
an der Universität Innsbruck |
| März 1980 -
März 1982 | Beginn des Medizinstudiums an der Wolfgang
von Goethe Universität Frankfurt/Main |
| März 1982 | Ärztliche Vorprüfung und Fortsetzung des
Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-
Universität, München |
| März 1983 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |

- Oktober 1983 Beginn der Promotionsarbeit am Institut
für Chirurgische Forschung der Ludwig-
Maximilians-Universität München (Direktor:
Herr Prof. Dr. Dr. W. Brendel) unter Leitung
des Herrn Prof. Dr. Dr. C. Hammer
- Oktober 1983 - Co-Assistent an der Anatomischen Anstalt
März 1984 der Universität München (Direktor: Herr
Prof. Dr. Frick)
- März 1985 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- März 1985 - Praktisches Jahr im Klinikum Großhadern
März 1986 der Universität München (Medizinische Klinik II
und Institut für Anästhesie), in der
Chirurgischen Klinik Innenstadt der Uni-
versität München (Thoraxchirurgie) und am
Massachusetts General Hospital, Harvard
Medical School, Boston, USA, (Allgemein-
chirurgie, Anästhesie)

